

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie



Vojtěch Dočekal

**Stereoselektivní syntéza spirosloučenin obsahujících
cyklohexenkarboxylovou kyselinu**

Stereoselective synthesis of spiro compounds containing
cyclohexenecarboxylic acid

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval samostatně, pod vedením školitele doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D., že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 15. 5. 2016

Vojtěch Dočekal

Poděkování

Na prvním místě mi dovolu poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za čas strávený nad odborným a trpělivým vedením této bakalářské práce. Děkuji mu za velmi cenné rady a konzultace. Velké poděkování patří rovněž celému kolektivu laboratoře č. 141 za vytváření rodinné atmosféry v průběhu experimentální činnosti. Z tohoto kolektivu bych chtěl zejména vyzdvihnout Mgr. Michala Urbana, který se velmi ochotně stará o rozvoj mých experimentálních dovedností a mimo jiné provedl ochotně korekturu této práce a destilaci desítek hektolitrů rozpouštědel. Dále mi dovolu poděkovat Mgr. Marku Remešovi, Ph.D., který mě zasvětil do tajů sloupcové chromatografie a provedl se mnou moji první syntézu v rámci naší výzkumné skupiny. Dík patří také Mgr. Bedřichovi Formánkovi, který se mnou tráví společně příjemné večery v laboratoři, nakonec bych rád poděkoval všem kolegům z naší digestoře za udržování čistoty.

Děkuji RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za záuku měření na NMR spektrometru a za některých naměření spekter. Dále děkuji Mgr. Bohunce Šperlichové za změření specifické optické otáčivosti Ing. Šárce Pšondrové za změření IČ spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za změření hmotnostních spekter.

Největší poděkování však patří mé rodině a přítelkyni za podporu v průběhu dosavadní vědecké činnosti.

Abstrakt

Tato bakalářská práce je zaměřena na stereoselektivní přípravu heterocyklických spirosloučenin s využitím organokatalytického přístupu a jejich transformace na substráty s potenciální biologickou aktivitou.

První část práce se soustředí na stereoselektivní syntézu spirosloučenin pomocí tandemové Michael/Michael/aldolové reakce heterocyklických enalů a sirného nukleofilu za katalýzy chirálním sekundárním aminem.

Druhá část práce je zaměřena na transformaci spirocyklických nenasycených aldehydů na příslušné karboxylové kyseliny, u kterých bude studována biologická aktivita.

Klíčová slova

Enantiomer, diastereomer, stereoselektivní syntéza, organokatalýza, Michaelova adice, aldolová kondenzace, Wittigova reakce, Pinnickova oxidace.

Abstract

This bachelor thesis is focused on stereoselective preparation of spiro compounds using organocatalytic approach and their transformation to substrates with potential biological activity.

First part of this work deals with stereoselective synthesis of spiro compounds using heterocyclic enals and sulphur-containing nucleophile. These organocatalytic reactions were catalysed by chiral secondary amine utilizing tandem Michael/Michael/aldol reaction.

Second part of this work is focused on transformation of prepared unsaturated heterocyclic spiro aldehydes to corresponding carboxylic acids, which will be studied for their possible biological activity.

Key words

Enantiomer, diastreomer, stereoselective synthesis, organocatalysis, Michael addition, aldol condensation, Wittig reaction, Pinnick oxidation.

Obsah

Poděkování.....	3
Abstrakt.....	4
Klíčová slova	4
Abstract.....	5
Key words	5
Seznam zkratk	8
1. Úvod	9
1.1 Stereochemie organických molekul	9
1.2 Štěpení racemátu	10
1.3 Asymetrická syntéza	11
1.3.1 Katalýza komplexy kovů	13
1.3.2 Enzymová katalýza	14
1.3.3 Organokatalýza	14
1.3.3.1 Iminiová aktivace	16
1.3.3.2 Enaminová aktivace.....	18
1.3.3.3 Karbenová aktivace	20
1.3.3.4 Katalýza fázovým přenosem	20
1.3.3.5 Aktivace substrátu vodíkovými vazbami	21
1.4 Spirocyclické sloučeniny	21
1.4.1 Stereoselektivní syntéza spirocyclických sloučenin.....	22
1.4.1.1 Organokovový přístup	23
1.4.1.2 Organokatalytický přístup	25
2. Cíle práce.....	28
3. Výsledky a diskuse	29
3.1 Příprava výchozích látek	30
3.1.1 Příprava sirných nukleofilů.....	30

3.1.2	Příprava nenasycených aldehydů.....	30
3.1.3	Příprava <i>N</i> -methyl-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehydu.....	31
3.1.3.1	Příprava pomocí oxidace alkoholu 6	31
3.1.3.2	Příprava formylací indolového skeletu 9	31
3.1.4	Příprava enalů	32
3.2	Organokatalytická spirocyclizační reakce	33
3.2.1	Navržený mechanismus spirocyclizační reakce	35
3.3	Oxidace spirosloučenin	37
3.3.1	Mechanismus Pinnickovy oxidace.....	38
4.	Experimentální část	39
4.1	Obecné poznatky k experimentální části.....	39
4.1.1	Použité chemikálie a rozpouštědla.....	40
4.2	Výchozí látky	40
4.2.1	Obecný postup A: Wittigova reakce nasycených aldehydů.....	45
4.2.2	Obecný postup B: Organokatalytická reakce benzothiofenonu.....	49
4.2.3	Obecný postup C: Organokatalytická reakce <i>N</i> -fenylrhodaninu	52
4.2.4	Obecný postup D: Pinnickova oxidace	55
5.	Závěr.....	60
6.	Seznam literatury.....	61

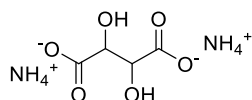
Seznam zkratek

(<i>S</i>)-DPP-TMS	(2 <i>S</i>)-2-[difenyl[(trimethylsil yl)oxy]methyl]pyrrolidin	MeCN	acetonitril
2,4-DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina	MS	hmotnostní spektroskopie
AcOH	kyselina octová	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
Ar	aryl	<i>p.a.</i>	pro analýzu
<i>d.r.</i>	diastreomerní poměr	Ph	fenyl
DCM	dichlormethan	<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid	<i>R</i> _f	retardační faktor
DMSO	dimethylsulfoxid	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
ekv.	ekvivalent	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -butoxid draselný
ESI	elektron-sprejová ionizace	TEA	triethylamin
Et	ethyl	TFA	trifluoroctová kyselina
EtOAc	ethyl-acetát	THF	tetrahydrofuran
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital	TLC	tenkovrstvá kapalinová chromatografie
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie	TMS	trimethylsilyl
HRMS	hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením	<i>t</i> _R	retenční čas
IČ	infračervená spektroskopie	Ts	tosyl
LUMO	nejnižší obsazený molekulový orbital	UV	ultrafialové

1. Úvod

1.1 Stereochemie organických molekul

První objevy ve stereochemii organických molekul a její význam pro biologické materiály byly učiněny Louisem Pasteurem okolo roku 1850. V tomto období se objevují první práce informující o odlišných konformacích vlnanu amonného (Obrázek 1) izolovaných prostřednictvím plísně *Penicillium glaucum*.¹



Obrázek 1: Vínan amonný

V závěru Pasteurovy práce je doslovně uvedeno: „Mnoho přírodních organických látek, nezbytných pro život je asymetrických a jejich zrcadlové zobrazení není shodné se zobrazením původním“.² Tomu odpovídají látky, které jsou popsány jednou z následujících definic.

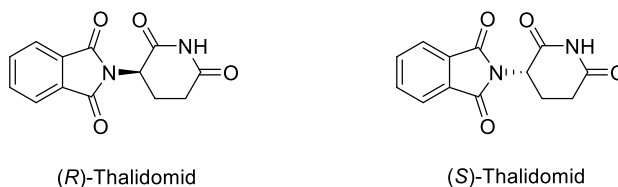
Asymetrie je geometrická vlastnost, která vylučuje jakoukoliv symetrii, Z toho plyne, že objekt (atom) který nemůžeme žádnou z operací symetrie přivést k překryvu, nazýváme asymetrickým³. Typicky se jedná o uhlík s sp³ hybridizací (tetraedrické uspořádání), který je substituován čtyřmi různými substituenty. Takový atom uhlíku je asymetrický a prostorová orientace substituentů může vytvořit zrcadlový obraz původního atomu (Obrázek 2). Takovou dvojici atomů nazýváme *enantiomery* a na uhlíku (či jiném atomu) dojde k vytvoření *centra chiraloty*, čímž se látka stane *chirální*.



Obrázek 2: Asymetrický uhlík

Látky, které obsahují více než jedno centrum chiraloty, mohou vytvářet optické izomery nazývané *diastereoizomery*. Tyto sloučeniny nemají shodné fyzikální vlastnosti a lze je od sebe oddělit vhodnou separační metodou. V ekvimolární směsi enantiomerů - *racemátu* - mají jednotlivé optické izomery stejné fyzikální vlastnosti i chemické vlastnosti, avšak jednotlivé enantiomery mohou vykazovat různou biologickou aktivitu. To lze vysvětlit různou afinitou receptorů k jednomu z enantiomerů, či specifické interakci enzymu s jedním z enantiomerů.

V polovině 20. století se neblaze proslavilo použití racemické směsi 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindol-1,3-dionu (Thalidomid), jako léku proti nespavosti těhotných žen. (*R*)-Thalidomid vykazoval požadovanou biologickou aktivitu, avšak (*S*)-Thalidomid vykazoval velmi silné teratogenní účinky. Důsledky použití této směsi jako léku byly děsivé. V době jeho použití se narodilo přibližně 12 000 postižených dětí (zejména se jednalo o poškození růstu končetin)^{4,5}.



Obrázek 3: Optické izomery Thalidomidu

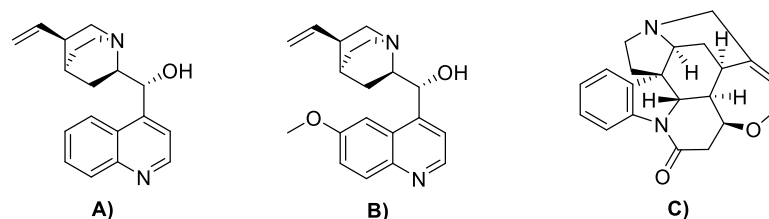
Tato katastrofa odstartovala novou éru organické chemie, jelikož se začal klást velký důraz na optickou čistotu látek používaných ve farmacii.

1.2 Štěpení racemátu

Princip klasického štěpení racemátu je založen na rozdílných fyzikálních a chemických vlastnostech diastereoizomerů. Využívá se zejména různé rozpustnosti jednotlivých diastereoizomerů, z čehož následně plyne možnost krystalizace pouze jednoho z nich. Běžný je postup, kdy racemát reaguje s chirálním činidlem, které reaguje s enantiomery za tvorby dvou odlišných diastereoizomerů, které lze na základě rozdílných vlastností oddělit. Poté se chirální činidlo odštěpí za vzniku oddělených enantiomerů a původního chirálního činidla. Pro úspěšné provedení takové separace však existují i určitá omezení:

- Centrum chiralit musí obsahovat skupinu vytvářející chirální soli⁶.
- Chirální činidlo používané pro vznik diastereoizomerů musí mít vysokou optickou čistotu, po odštěpení z odděleného diastereoizomeru ho musíme získat v nezměněné podobě, schopné k další rezoluci.

Pro tento způsob rezoluce byly zpočátku používány přírodní alkaloidové deriváty jako je cinchonidin, chinin, ale i toxický strychnin⁵.



Obrázek 4: A) cinchonidin, B) chinin, C) strychnin

Pro štěpení racemátu směsi kyseliny mandlové (Schéma 1) se využívá reakce s (1*R*, 2*S*)-efedrinen ve vodném roztoku ethanolu⁷. Vzniklé soli je poté možné oddělit běžnými separačními metodami a efedrin získáváme zpět reakcí soli s kyselinou.

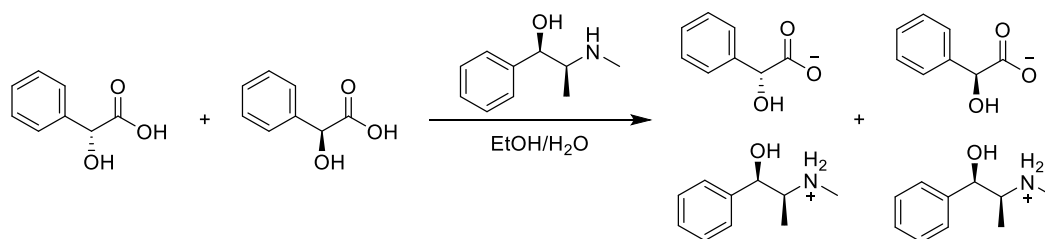


Schéma 1: Štěpení racemátu kyseliny mandlové.

Mimo těchto klasických metod, se též racemické směsi běžně separují pomocí chromatografických metod^{8, 9, 10, 11}.

1.3 Asymetrická syntéza

Při veškerých separačních metodách za použití štěpení racemátu je maximální výtěžek jednoho z enantiomerů maximálně 50 %. Z pohledu ekonomického jsou metody pro štěpení racemátu nevýhodné. Výhodnější metodou se proto může jevit využití opticky čistých výchozích látek (např. aminokyseliny či sacharidy) izolovaných z přírodních materiálů. Tyto látky (chiral pool) poté za pomoci dalších transformací přeměnit na konečný přesně prostorově definovaný produkt.

Nejvýhodnější metodou je však nepochybně využití asymetrické syntézy, díky níž lze získávat opticky čisté látky běžně z látek, které nevykazovaly optickou aktivitu před vlastní syntézou. Asymetrickou syntézu lze rozdělit na několik generací dle jejího vývoje.

- *1. generace:* Substrátem řízená asymetrická syntéza

U substrátem řízené asymetrické syntézy se využívá přítomnosti prostorově definovaných skupin v okolí místa reakce. Těmito skupinami se řídí následná transformace (obvykle sterickou zábranou nebo tvorbou vodíkových vazeb). Jako příklad lze uvést práci Alezra a kol. publikovanou v roce 2014 (Schéma 2), kde využívá substrátem kontrolovanou aldolovou reakci¹².

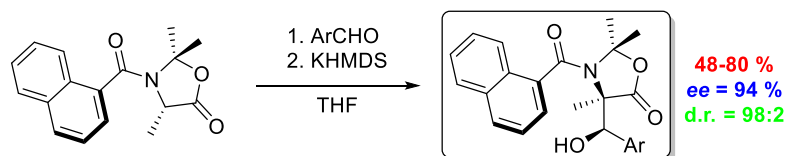


Schéma 2: Substrátem řízená asymetrická aldolová kondenzace.

- 2. *generace*: Asymetrická syntéza řízená pomocnou skupinou

Při této syntéze se k výchozímu substrátu naváže pomocná skupina, s přesně definovaným prostorovým uspořádáním prostřednictvím kovalentní vazby a přítomnost této skupiny řídí následný reakční krok, který vede k vytvoření opticky čistého produktu. Pomocná skupina se poté chemickou transformací odstraňuje a je schopná recyklace. Příkladem takové asymetrické syntézy je práce Evanse publikována v roce 1981 (Schéma 3), zabývající se enantioselektivními reakcemi za použití chirálních isoxazolidinonů¹³.

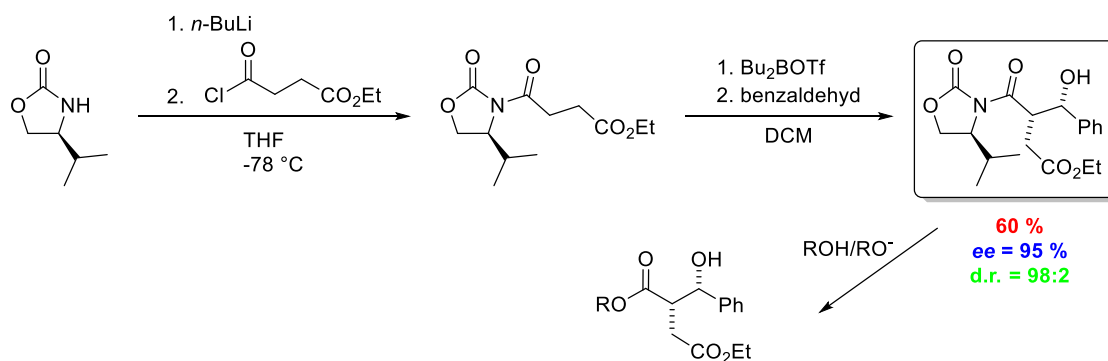


Schéma 3: Asymetrická aldolizace řízená pomocnou látkou.

- 3. *generace*: Asymetrická syntéza řízená reagentem

Ke vzniku opticky čisté látky dochází pomocí intermolekulární reakce prochirální molekuly substrátu s chirálním činidlem, což vede k opticky čistému produktu. Příkladem je práce (Schéma 4) od Tschierskeho a kol. z roku 1996, ve které se zabývá asymetrickou redukcí prochirálního ketonu¹⁴.

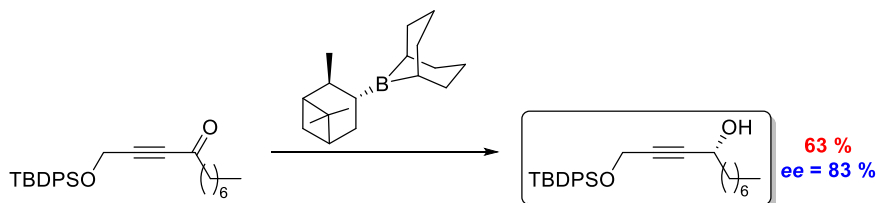


Schéma 4: Asymetrická redukce řízená reagentem.

- 4. generace: Asymetrická syntéza řízená katalyzátorem

Nejmladší a zároveň nejvýznamnější generace asymetrické syntézy. Vzniká spojením předchozích dvou generací, za použití pouze katalytického množství činidla. Jako příklad je uvedena enantioselektivní Streckerova reakce katalyzována Jacobsenovou močovinou¹⁵.

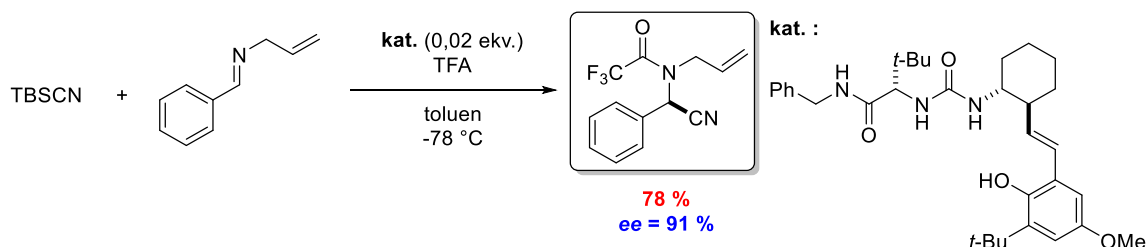


Schéma 5: Enantioselektivní Streckerova reakce.

Dle typu katalyzátoru lze asymetrickou syntézu řízenou katalyzátorem členit do kategorií.

1.3.1 Katalýza komplexy kovů

Katalýza komplexy kovů je založena na aktivaci výchozích látek pomocí tvorby slabé vazby komplexu kovu s výchozí látkou, pokud obsahuje atom s volným elektronovým párem (fosfor, dusík, kyslík, síra apod.). V asymetrické syntéze využívající komplexy kovů existuje velmi rozvinutá metodika, zejména v oblasti enantioselektivní hydrogenace. Důležitost této metodiky byla oceněna udělením několika Nobelových cen na počátku 21. století. Jedním z laureátů byl i Ryoji Noyori (cena udělena v roce 2001 společně s Williamem S. Knowlesem), který se mimo jiné zabýval enantioselektivní přípravou (-)-mentholu¹⁶. Klíčovým krokem této totální syntézy je enantioselektivní hydrogenace katalyzovaná komplexy rhodia(I).

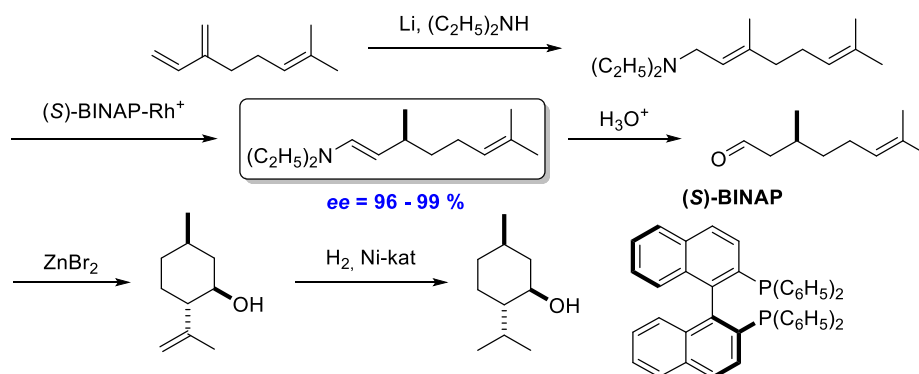


Schéma 6: Totální syntéza (-)-mentholu.

Mezi největší nedostatky tohoto typu katalýzy patří těžká reprodukovatelnost výsledků, citlivost katalyzátorů (vzduch, vlhkost) a obtížná separace katalyzátoru. Mimo již zmíněné stereoselektivní hydrogenace se katalýzy komplexy přechodných kovů

využívá při allylačních¹⁷, epoxidačních¹⁸, cyklopropanačních¹⁹, Diels-Alderových reakcích²⁰, aldolových reakcích²¹ otevírání epoxidových kruhů²² a mnoha dalších reakcích.

1.3.2 Enzymová katalýza

Enzymová katalýza je jedním z velmi užitečných nástrojů stereoselektivní syntézy, při níž jsou reakce katalyzovány pomocí celých buněk (poté hovoříme o biotransformaci), či pomocí konkrétního enzymu nebo části organismu (poté hovoříme o biokatalýze).²³

Velkou výhodou enzymově katalyzovaných reakcí je jejich vysoká substrátová specifita (schopnost enzymu reagovat pouze s určitým substrátem), práce v netoxických podmínkách (rozpouštědla, reaktanty), velmi mírné reakční podmínky a hlavně pak vysoká stereoselektivita prováděných reakcí. Hlavní nevýhodou je nedostupnost či nestabilita enzymu v izolovaném stavu. Velmi často se u enzymově katalyzovaných reakcích můžeme setkat s problémem nutného vysokého zředění reakční směsi.

Jako příklad využití enzymatické katalýzy lze poukázat na práci D. T. Guranda a kol., kteří se zabývali vysoce enantioselektivní enzymatickou acylací aminů ve vodných médiích.²⁴

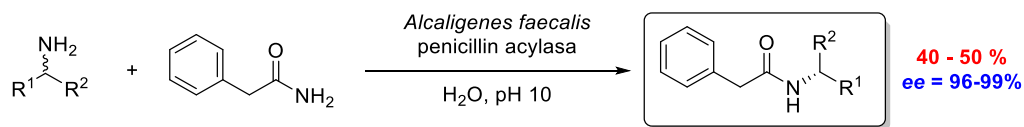


Schéma 7: Enantioselektivní enzymatická acylace aminů

1.3.3 Organokatalýza

Organokatalýza se zabývá katalýzou chemických reakcí s využitím malých organických molekul.²⁵ Pro použití organokatalytického přístupu hraje hned několik okolností:

- organokatalyzátory neobsahují kovy,
- jsou dobře oddělitelné od reakční směsi,
- jsou běžně na vzduchu stálé, z toho plyne i nenáročná provozní manipulace s nimi,
- organokatalyzátory jsou v porovnání s dalšími typy katalyzátorů levné.

Dieter Seebach ve své esejí²⁶ nad budoucností organické chemie v roce 1990 předpovídal, že nové syntetické směry budou významné pro biologii a pro organokovovou chemii. Ve své esejí nad budoucností úplně vynechal roli organokatalýzy. Nejjednodušším

vysvětlením proč ji opomenul je, že organokatalýza v 90. letech ještě nebyla plně definována. To i přesto, že v této době, již byly publikovány první průkopnické práce na tomto poli. Zejména se jedná o práci Hajoshe a Parishe z roku 1974, která se zabývá intramolekulární aldolovou kondenzací, katalyzovanou (*S*)-prolinem (Schéma 8)²⁷.

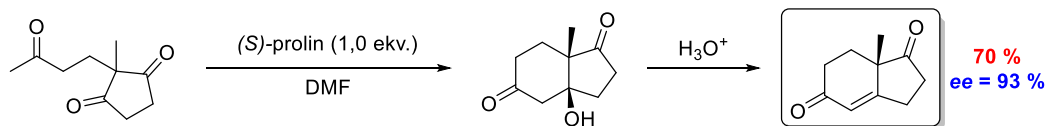


Schéma 8: Intramolekulární aldolová kondenzace.

V době svého objevu byla tato práce velmi vřele přijatá. Reakce byla však považována jako jedinečná pro daný substrát. Navíc dle této průkopnické práce není role katalyzátoru pro stereoselektivitu podstatná. Oba dva tyto předpoklady se však až o mnoho let později ukázaly jako mylné. I díky tomu organokatalýza na dlouhá léta nepřitahovala zájem chemiků, například mezi léty 1961 až 2001 bylo vydáno pouze minimální množství publikací týkajících se této oblasti.

V roce 1996 a 1997 se objevují články Shie²⁸ (Schéma 9, kat. B), Denmarka²⁹ (Schéma 9, kat. C) a Yanga³⁰ (Schéma 9, kat. A) zabývající se enantioselektivní katalytickou epoxidací. Společným motivem pro katalyzátory pro tuto epoxidaci je ketonová skupina.

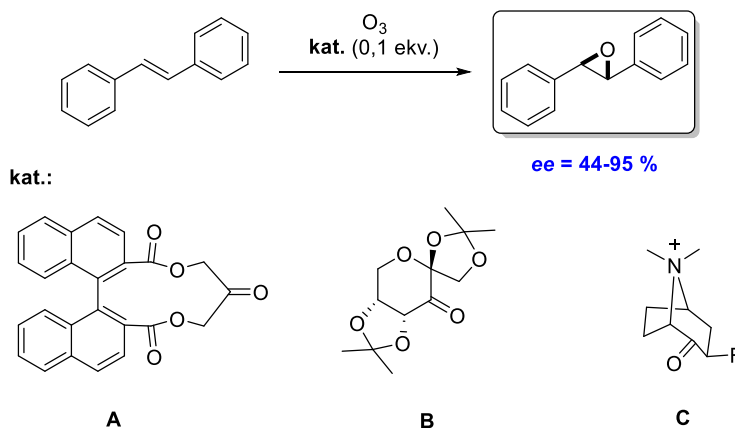


Schéma 9: Enantioselektivní epoxidace.

Na tomto příkladu je dobře demonstrováno, že pomocí organokatalýzy můžeme ovlivnit enantioselektivitu reakce. Mimo jiné ukazuje, že pro každou reakci bude nutné hledat optimální organokatalyzátor, jehož strukturní motiv lze odvodit od předpokládaného mechanismu reakce.

Organokatalyzátory můžeme rozdělit na základě jejich interakce (aktivace) se substrátem na katalyzátory vytvářející kovalentní vazbu se substrátem a vytvářející nekovalentní vazbu se substrátem. Mezi organokatalyzátory využívají nekovalentní

interakci lze zařadit katalyzátory fázového přenosu a katalýzu za pomoci vodíkových vazeb. Ostatní z dále diskutovaných typů organokatalyzátorů vytvářejí se substrátem kovalentní interakce.

1.3.3.1 Iminiová aktivace

Iminiová aktivace je založena na reakci mezi primárním (i sekundárním) aminem a karbonylovou sloučeninou, kde dochází k rovnovážné tvorbě iminu, který se v kyselém prostředí vyskytuje jako iminiový kation (Schéma 10).

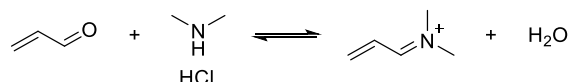


Schéma 10: Vznik iminiového iontu.

Tvorbou iminiového iontu dojde ke snížení energie LUMO orbitalu a je tak silnějším elektrofilem než původní karbonylová sloučenina.³¹ Proto snadněji podléhá reakcím s nukleofily v adičních reakcích. Situace je obdobná jako při aktivaci Lewisovou kyselinou (LA).

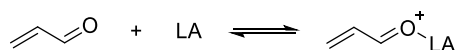


Schéma 11: Snížení energie LUMO orbitalu pomocí LA.

Reakční mechanismus při použití enalu **II** je zahájen kondenzací s katalyzátorem **I** za vzniku aktivovaného iminiového iontu **III**. Vzniklý iminiový ion podléhá reakci s nukleofilem **IV** za tvorby enamínového intermediátu **V**, ze kterého se tvoří iminiový iont **VI** a po následné hydrolýze poskytuje příslušný produkt **VII** a uvolňuje katalyzátor **I** zpět do reakčního cyklu.³²

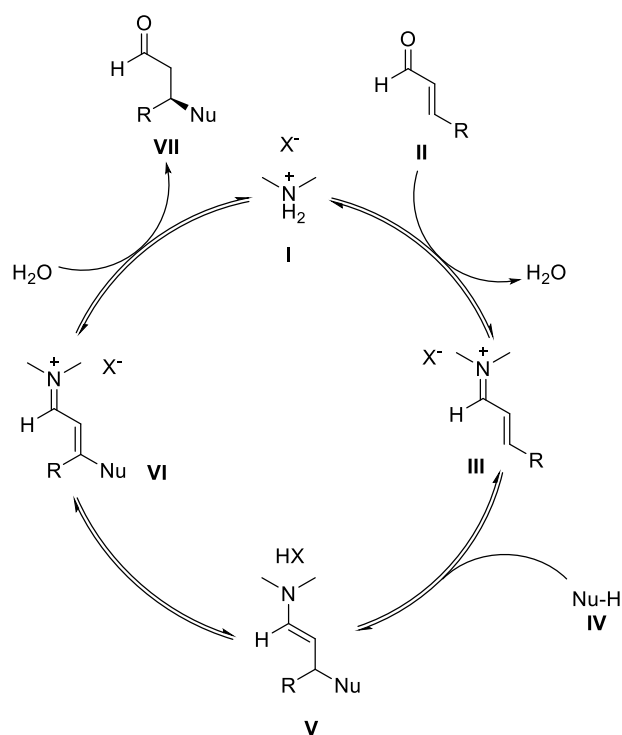
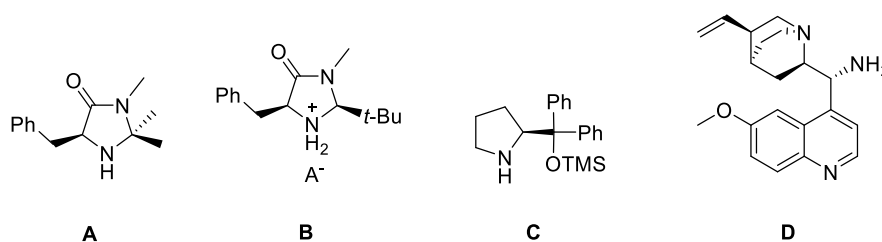


Schéma 12: Mechanismus iminiové aktivace.

V úvodním odstavci této kapitoly bylo uvedeno, že základem iminiové aktivace je reakce mezi primárním či sekundárním aminem a karbonylovou sloučeninou. Jako organokatalyzátory se však používají chirální sekundární aminy. Nejčastěji to jsou tzv. MacMillanovy katalyzátory (I. a II. generace), což jsou deriváty imidazolidinonů. Vhodné jsou také katalyzátory obsahující substituovaný pyrrolidinový skelet (Hayashiho kat.). V neposlední řadě jsou také velmi hojně používány katalyzátory odvozené od přírodního chininu a dalších alkaloidů.



Obrázek 5: A) MacMillanův katalyzátor I. generace, B) MacMillanův katalyzátor II. generace, C) Hayashiho katalyzátor, D) derivát chininu.

Iminiová aktivace se využívá v mnoha typech organických reakcí, jako jsou Diels-Alderovy reakce³³, cykloadice nitronů³⁴, adice indolu na enaly³⁵ cyklopropanace³⁶, adice anilinů³⁷, konjugovaná adice aminů³⁸, hydrogenace enalů³⁹, hydrogenace enonů⁴⁰, Friedel-Craftsova reakce na pyrrolu⁴¹ a Mukaivama-Michaelova adiční reakce⁴².

1.3.3.2 Enaminová aktivace

Původ enaminové aktivace lze najít v práci Storka publikované v roce 1954. Práce se zabývá novou metodou syntézy 2-acyl a 2-alkyl ketonů za katalýzy sekundárními aminy⁴³.

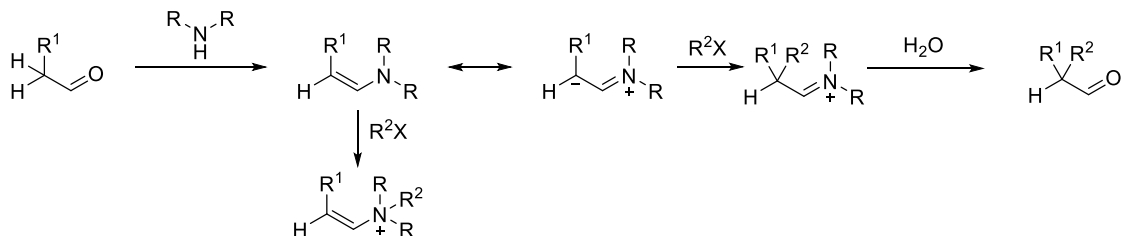


Schéma 13: Storkova tvorba enaminu.

Mimo jiné lze inspiraci pro původ enaminové aktivace najít i v přírodě. Na principu enaminové aktivace pracují aldolasy⁴⁴. Podstatou enaminové aktivace je zvýšení energie HOMO orbitalu. Enamin je silnějším nukleofilem než původní karbonylová sloučenina⁴⁵.

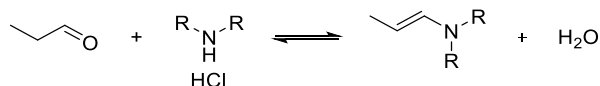


Schéma 14: Vznik enaminu.

Proto snadněji podléhá reakcím s elektrofilu v adičních reakcích. Situace je obdobná jako při aktivaci Lewisovou kyselinou (LA).

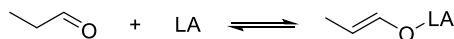


Schéma 15: Zvýšení energie HOMO orbitalu.

Poprvé enaminová aktivace byla použita v cyklizacích při totální syntéze steroidů ještě před publikací mechanismu Storkem. Jednalo se o práci publikovanou v 50. letech Woodwardem a kol⁴⁶.

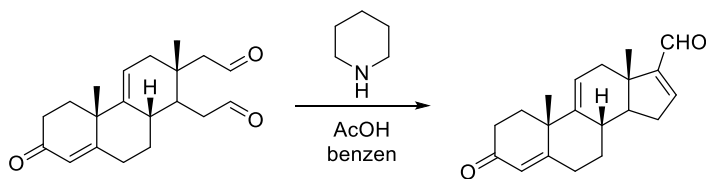


Schéma 16: Cyklizace steroidů.

Poprvé použil chirální organokatalyzátor pro enaminovou aktivaci Ulrich Eder a při své práci s Weiland-Miescherovým ketonem používal nadstechiometrické množství (*S*)-prolinu⁴⁷.

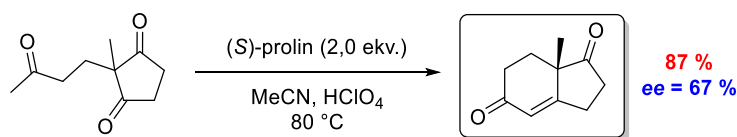


Schéma 17: Enantioselektivní cyklizace Weiland-Miescherova ketonu.

Na jeho práci navazovaly další práce, při kterých se podařilo optimalizovat podmínky reakce a získat enantiomerní přebytek až 97 %⁴⁸.

Reakční mechanismus enaminové aktivace je zahájen vznikem enaminového intermediátu, reakcí substrátu **II** (obsahující karbonylovou funkční skupinu) se sekundárním aminem (katalyzátor) **I**, za vzniku iminiového iontu **III**. Deprotonací vzniká enaminový intermediát **IV**, který reaguje s elektrofilem **V**. Touto elektrofilní adicí vzniká modifikovaný iminiový ion **VI**, který po hydrolýze poskytuje karbonylovou sloučeninu **VII** a katalyzátor je uvolněn zpět do cyklu⁴⁹.

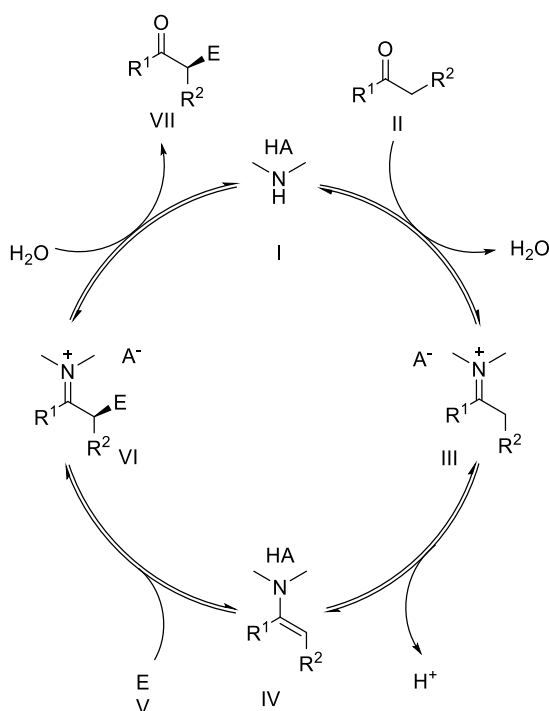
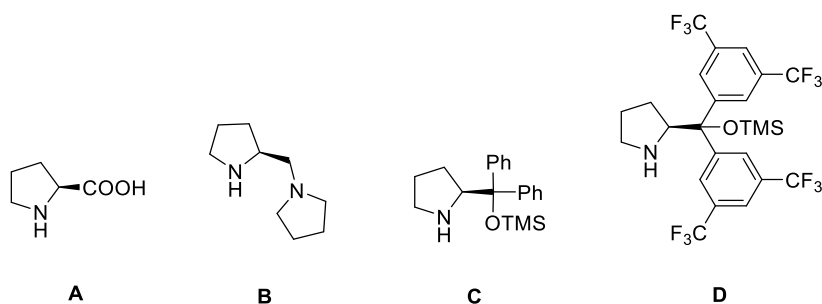


Schéma 18: Mechanismus enaminové aktivace.

Jako organokatalyzátory pro enaminovou aktivaci se používají chirální sekundární aminy. Zejména se využívá (*S*)-prolinu a jeho derivátů obsahujících vhodně substituovaný pyrrolidinový kruh (katalyzátor Hayashiho či Jørgensenův katalyzátor).



Obrázek 6: A) (*S*)-prolin, B) (*S*)-1-pyrrolidin-2-ylmethylpyrrolidin, C) Hayashiho katalyzátor, D) Jørgensenův katalyzátor.

1.3.3.3 Karbenová aktivace

Karbeny byly dlouhou dobu považovány za nestálé meziprodukty. V druhé polovině 20. století publikoval Breslow mechanistickou studii o aktivaci thiaminu pomocí karbenu⁵⁰.

Příkladem enantioselektivní syntézy využívající karbenovou aktivaci je kondenzace benzaldehydu. Poprvé byla práce na toto téma publikována již v roce 1966 Sheenemanem a Humenanem, kteří katalýze použili organokatalyzátory Bresloova typu (Schéma 19, kat. A)⁵¹. V roce 1997 Leeper a kol. aplikoval na tuto kondenzaci nový typ katalyzátoru a dosáhl tak mnohem vyšších enantiomerních přebytků (Schéma 19, kat. B)⁵². V roce 2002 publikuje Enders práci na stejné téma a používá katalyzátor se stabilnějším triazolovým (Schéma 19, kat. C) skeletem než Leeper⁵³.

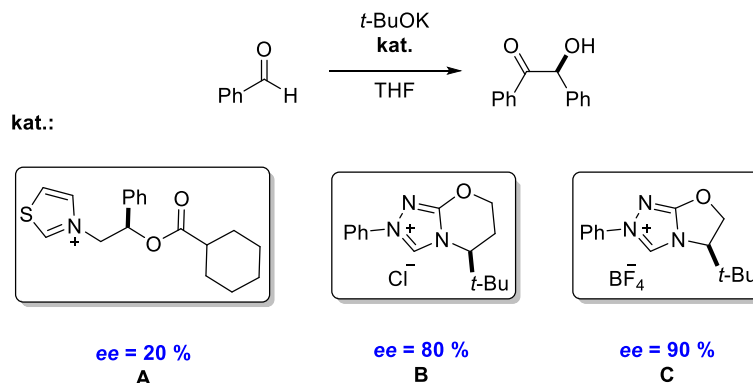


Schéma 19: Enantioselektivní kondenzace benzaldehydu.

Karbenovou aktivaci lze s úspěchem využít v mnohých typech asymetrických reakcí jako například v Streckerově reakci⁵⁴, azadien-Diels-Alderově reakci⁵⁵ a oxo-Diels-Alderovu reakci⁵⁶

1.3.3.4 Katalýza fázovým přenosem

Pro reakce probíhající ve směsi nemísitelných rozpouštědel, je nezbytné zajistit transport výchozích látek rozpuštěných v jedné fázi k výchozí látce, která je rozpuštěná ve fázi druhé. Charles M. Starks ve své práci definoval katalyzátory fázového přenosu jako látky, které přenášejí reaktant napříč fázovým rozhraním.⁵⁷

První průkopnické práce s využitím katalyzátorů fázového přenosu v asymetrické syntéze byly uskutečněny ve firmě Merck, kde byla vyvinuta metoda enantioselektivní alkylace (Schéma 20) využitě při stereoselektivní syntéze (+)-idacrinonu.⁵⁸

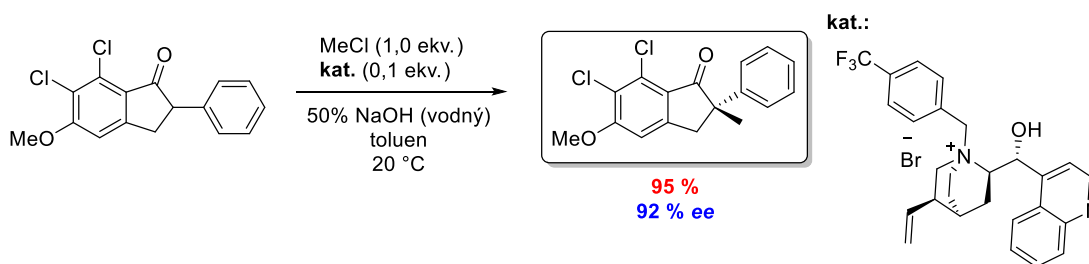


Schéma 20: Enantioselektivní alkylation.

Katalýzy fázovým přenosem se využívá v mnoha typech organických reakcí, jako jsou reakce glycinu: Mannichova reakce⁵⁹, aldolová reakce⁶⁰. Mimo reakcí glycinu se používá při alkylacích enolátů⁶¹, epoxidacích enonů⁶² a Darzensově epoxidaci⁶³.

1.3.3.5 Aktivace substrátu vodíkovými vazbami

Organokatalyzátory pro tento typ aktivace se zpočátku vývoje zabývali především Jacobsen a Akiyama, kteří vyvinuli metodiku pro zhruba 30 nových organokatalytických reakcí⁶⁴. Podstatou je vytvoření slabé nekovalentní vazby (typicky s energií okolo 2-20 kcal/mol). Jedná se o aktivaci elektrofilu⁶⁵. První zmínky o použití této aktivace v asymetrické syntéze přišly již v roce 1981, kdy Wynberg a kol. publikoval práci (Schéma 21) o adici aromatických thiolů na konjugované cyklohexenony. Jako organokatalyzátor této asymetrické reakce používali cinchonidin⁶⁶.

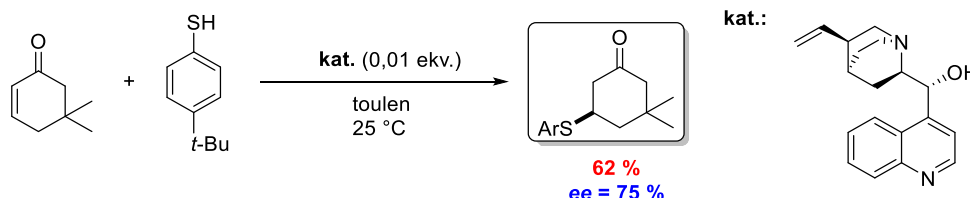
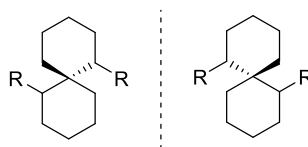


Schéma 21: Enantioselektivní adice aromatických thiolů na cyklohexenony.

Tento typ organokatalýzy lze aplikovat v mnoha typech stereoselektivních reakcí jako například v Mannichově reakci⁶⁷, acyl Pictet-Spenglerově reakci⁶⁸, aza-Henryho reakci⁶⁹ a Michaelovy adice⁷⁰.

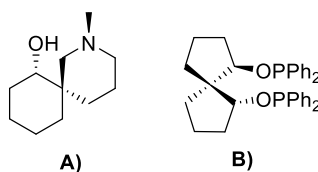
1.4 Spirocyklické sloučeniny

Spirocyklické sloučeniny jsou bicyklické, či polycyklické organické sloučeniny, jejichž cykly jsou propojeny přes jeden atom. Na takovém atomu dochází velmi často ke tvorbě centrálního chirálního centra či centra axiálního (Obrázek 7).



Obrázek 7: Axiální chiralita spirosloučenin.

Spirocyclické sloučeniny se svojí ojedinělou strukturou nalezneme i jako přírodní látky, jako příklad lze uvést např. alkaloid (-)-sibirin. Pro svoje vlastnosti našly spirosloučeniny uplatnění jako ligandy pro katalyzátory na bázi přechodných kovů (spiROP) a katalyzátory mnohdy poskytují excelentní výsledky⁷¹.



Obrázek 8: A) (-)-sibirin, B) spiROP

1.4.1 Stereoselektivní syntéza spirocyclických sloučenin

Stereoselektivní syntéza spirocyclických sloučenin se i přes významné pokroky na poli asymetrické syntézy ještě před pár lety zdála být nereálná. Průkopnickou prací v stereoselektivní syntéze spirosloučenin byla Tamaova práce publikovaná v roce 1996⁷². V této práci se zabýval spirocycklizací silanů za katalýzy komplexů vícemocného rhodia.

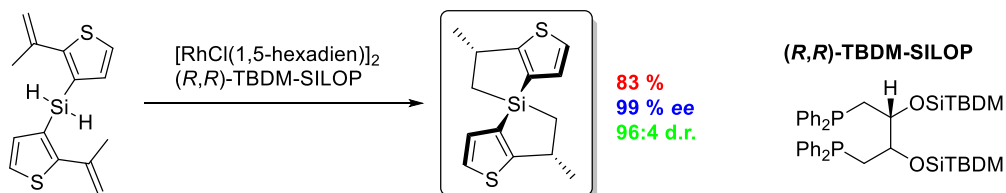
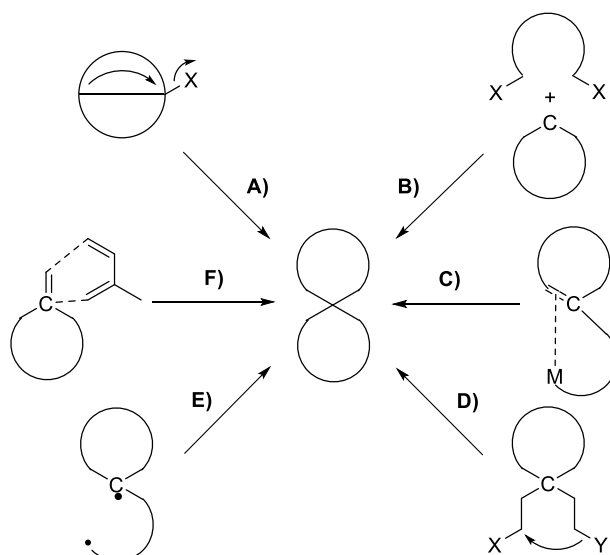


Schéma 22: Spirocycklizace silanů.

V následujících letech bylo publikováno mnoho prací zabývajících se touto problematikou a lze tak asymetrickou syntézu spirosloučenin rozdělit do nejdůležitějších směrů dle způsobu přípravy. Jedná se o alkylace, reakce katalyzované pomocí přechodných kovů, reakce vedoucí k zavírání kruhu, cykloadiční reakce, radikálové reakce či přesmykové reakce (Obrázek 9)⁷¹.



Obrázek 9: Syntetické směry vedoucí ke spirosloučeninám: A) přesmyky, B) alkylace, C) kovem katalyzovaná cyklizace, D) kruhotvorné reakce E) radikálové reakce, F) cykloadiční reakce.

1.4.1.1 Organokovový přístup

Díky velkému poznání asymetrické syntézy v oblastech organokovové katalýzy byly mnohé reakce uplatněny i při stereoselektivní syntéze spirosloučenin. I první publikovaná spirocyklizace silanů uvedená v předchozím odstavci byla provedena pomocí organokovové katalýzy. Nejvýznamnější použití nalézají katalyzátory odvozené od jednomocného rhodia a katalyzátory odvozené od palladia, kterými se v následujícím odstavci budeme dále zabývat.

Katalýza pomocí rhodných katalyzátorů vyniká univerzálností oproti katalýze za pomoci palladia. Použití rhodných katalyzátorů při reakcích vedoucích k zavírání kruhů je velmi široké např. olefinace, cyklopropanace a mnoho dalších⁷¹. Tyto reakce mohou být úspěšně použity pro stereoselektivní syntézu spirosloučenin. První práce, ve které je popsána syntéza spirosloučenin s uhlíkatým skeletem, byla publikována v roce 2001 Hamashimotou⁷³, který využil dvojnásobné intramolekulární C-H inserce za katalýzy rhodnatých karboxylátů.

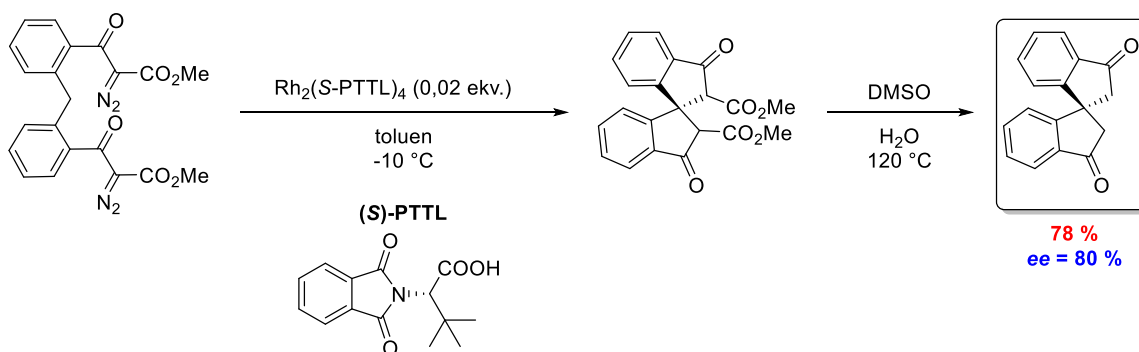


Schéma 23: Intermolekulární C-H inserce vedoucí ke spirosloučeninám.

Katalýza na základě komplexů palladia byla poprvé využita v roce 2001 Mikimavou a kol., kteří se zabývali enantioselektivní syntézou chinolinů pomocí cyklizace 1,7-enynů⁷⁴.

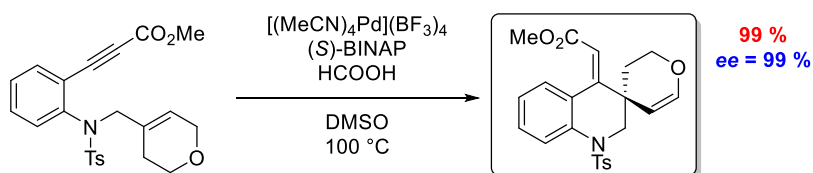


Schéma 24: Enantioselektivní syntéza chinolinů.

Komplexů palladia se ve stereoselektivní syntéze spirosloučenin využívá i při dvojnásobné intramolekulární *N*-arylace za použití $\text{Pd}(\text{II})/(\text{S})\text{-BINAP}$ komplexu publikované Sasaiem v roce 2009⁷⁵. Enantiomerní čistotu produktu lze rapidně zvýšit rekrystalizací.

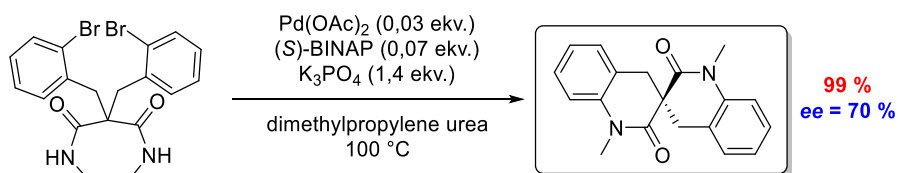


Schéma 25: Stereoselektivní dvojnásobná intramolekulární *N*-arylace.

Mimo nejvýznamnější komplexy obsahující palladium a rhodium se pro stereoselektivní syntézu spirosloučenin používají i další organokovové katalyzátory. Mezi ně patří například využití kruhotvorné metateze publikované Hoveydou a kol. v roce 2002⁷⁶,

kde použil organokovové katalyzátory na bázi molybdenu. Za povšimnutí v této publikaci stojí, že autoři generovali organokovový katalyzátor *in situ*.

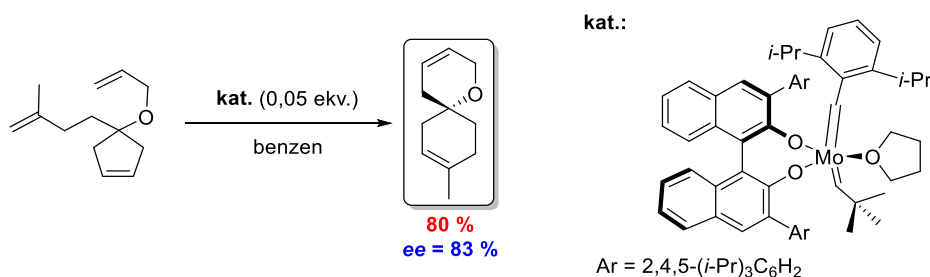


Schéma 26: Kruhová metateze.

1.4.1.2 Organokatalytický přístup

Díky rozsáhlému pokroku na poli enantioselektivních organokatalytických reakcí se mnoha výzkumným skupinám otevřela možnost použití relativně snadno proveditelných a vysoce účinných strategií pro syntézu spirosloučenin⁷¹. Zejména pak spojování aktivačních módů (iminiová a enamínová aktivace) do složitějších tandemových reakcí. První pokusy o organokatalytickou syntézu spirosloučenin byly prováděny na oxindolech a jejich derivátech. Důvodem volby oxindolů je jejich hojný výskyt v přírodních materiálech. První takový pokus učinil Melchiorre a kol. v roce 2009⁷⁷, který pro stereoselektivní syntézu spirooxindolů využil tandemové Michael/Michael/aldolové reakce 3-alkylidenoxindolu s nenasyceným a nenasyceným aldehydem za katalýzy chirálním sekundárním aminem v kyselém prostředí (Schéma 27). V prvním kroku reaguje nenasycený aldehyd s katalyzátorem, čímž dojde k vytvoření enamínu, který reaguje s nenasyceným oxindolem za tvorby meziprojektu první Michaelovy adice **I**. Vzniklý meziprodukt reaguje s enalem v druhé Michaelově adici za tvorby meziprojektu **II**, ten poté reaguje intramolekulární aldolovou kondenzací, která je následována dehydratací za vzniku spirooxindolu.

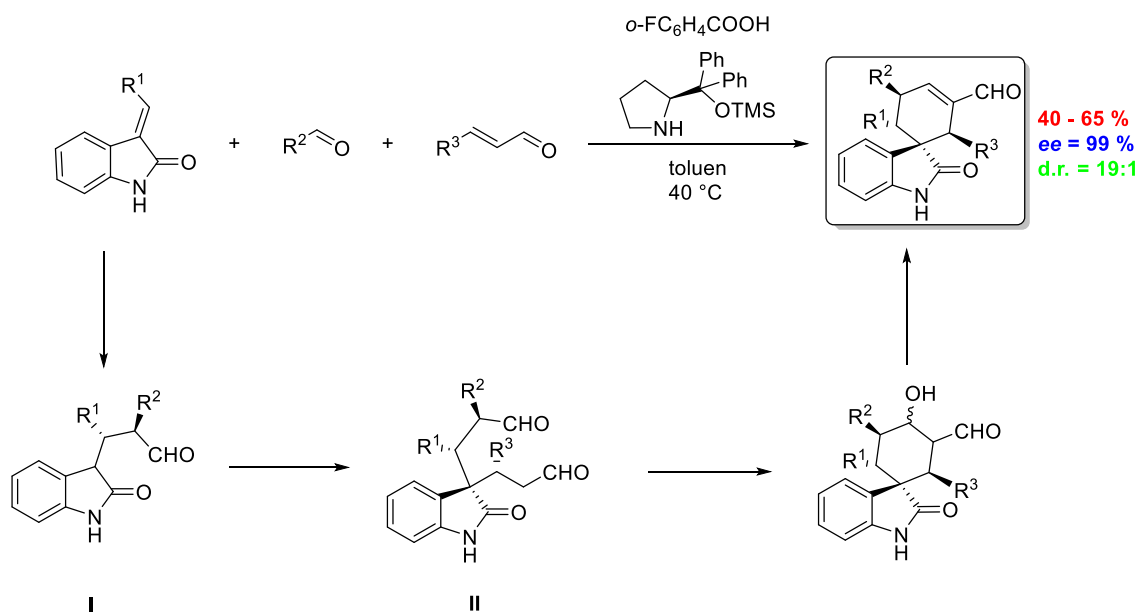


Schéma 27: Stereoselektivní syntéza spirooxindolů.

Na syntézu spirooxindolů bylo publikováno ještě nemalé množství publikací, velmi zajímavá je práce Chena a kol. z roku 2010⁷⁸, kde využívá čtyřnásobnou tandemovou reakci složenou ze sekvence reakcí Michael/Michael/Michael/aldol. V této práci se povedlo získat spirocyklické sloučeniny obsahující šest přesně definovaných center chiralit ve výborných výtěžcích a s vysokou stereoselektivitou.

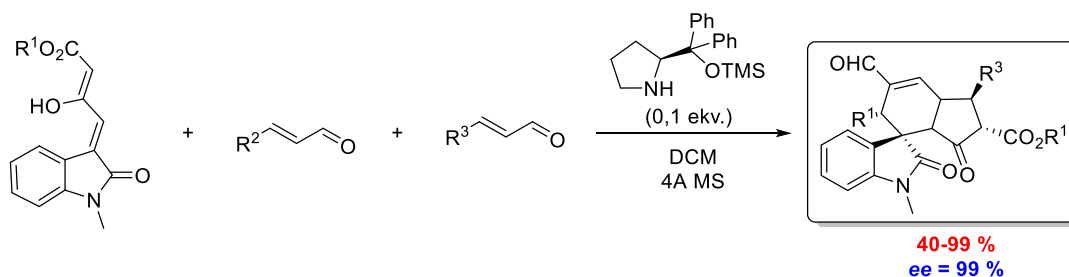


Schéma 28: Stereoselektivní syntéza spirooxindolů.

Mimo syntézu spirooxindolů se metodika pro enantioselektivní syntézu vyvíjela i pro další substráty. V roce 2010 publikoval Wang práci o vysoce enantioselektivní syntéze (*E*)-benzylidenchromanonu s 2-thiobenzaldehydem za katalýzy bifunkčního katalyzátoru typu amin-thiomočovina⁷⁹. Reakce se skládá ze sekvence reakcí thio-Michael/aldol.

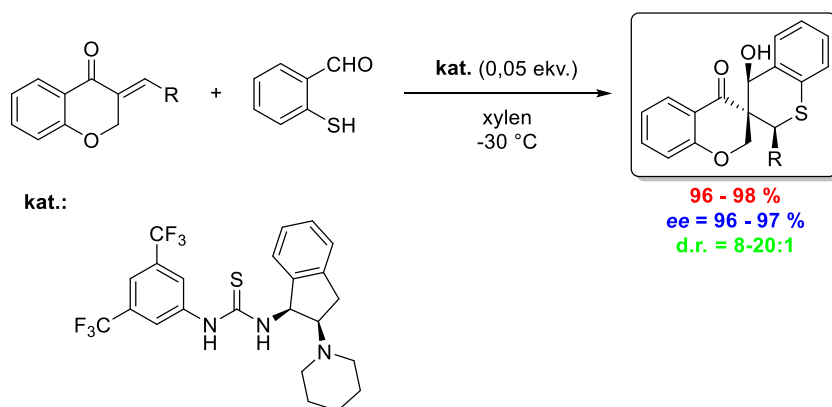


Schéma 29: Stereoselektivní tandemová thio-Michael/aldol reakce.

V neposlední řadě jsou velmi intenzivně zkoumanými látkami pyrazolony. Jejich enantioselektivní syntézou za pomoci tandemové Michael/Michael/aldol reakce (mechanismus je obdobný jako při syntéza spirooxindolů uváděné výše) se zabýval Rios ve své práci⁸⁰.

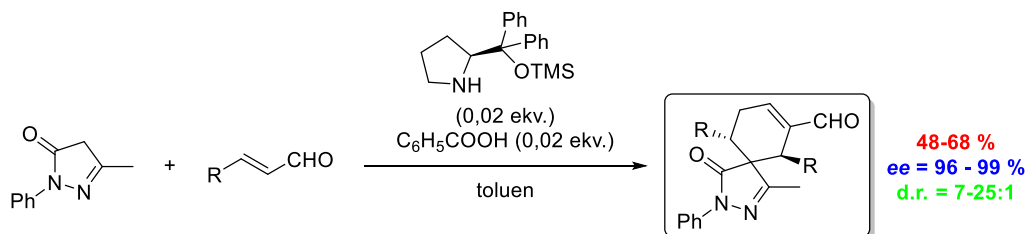


Schéma 30: Stereoselektivní cyklizace pyrazolonů.

2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla stereoselektivní příprava heterocyklických spirosloučenin za využití organokatalytického přístupu a jejich následná transformace na látky s potenciální biologickou aktivitou. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Rešeršní práce na téma tandemových reakcí vedoucích k enantioselektivní syntéze spirosloučenin.
2. Syntéza komerčně nedostupných heterocyklických enalů a sirného nukleofilu.
3. Ověření využití enantioselektivní tandemové Michael/Michael/aldolové reakce pro přípravu spirocyklických sloučenin z enalů a vhodných sirných nukleofilů.
4. Příprava látek s potenciální biologickou aktivitou za pomoci transformace spirosloučenin.

3. Výsledky a diskuse

Za účelem přípravy spirocyklických kyselin **15** a **16**, jejichž biologická aktivita byla předmětem výzkumu v rámci spolupráce naší skupiny s FaF UK, byla nejprve vypracována retrosyntetická analýza kyselin **15** a **16** (Schéma 31). Tyto kyseliny je možné připravit oxidací spirocyklických aldehydů **12** a **14**. Tyto aldehydy lze připravit stereoselektivní tandemovou Michael/Micheal/aldol reakcí nukleofilu **2** nebo **13** s enaly **11** dle metodiky popsané v literatuře^{85, 86}. Výchozí benzothiofenonový nukleofil **2** je získáván štěpením komerčně dostupné boronové kyseliny **1**. *N*-Fenylrhodanin **13** je komerčně dostupný.

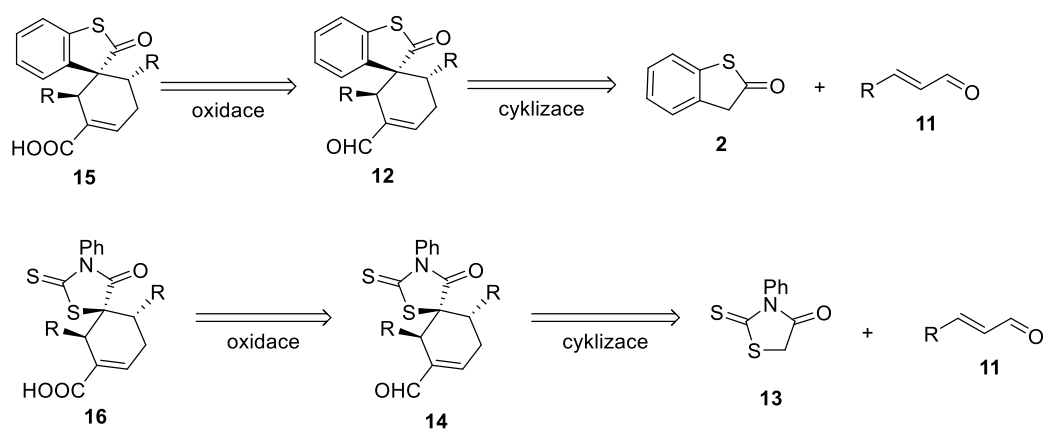


Schéma 31: Retrosyntetická analýza vedoucí ke kyselinám **15** a **16**

Výchozí enaly **11** byly připraveny za pomoci Wittigovy reakce (Schéma 32) z komerčně dostupných nasycených aldehydů, či z připraveného aldehydu **7g**. Aldehydy **11j** a **11l** jsou komerčně dostupné.

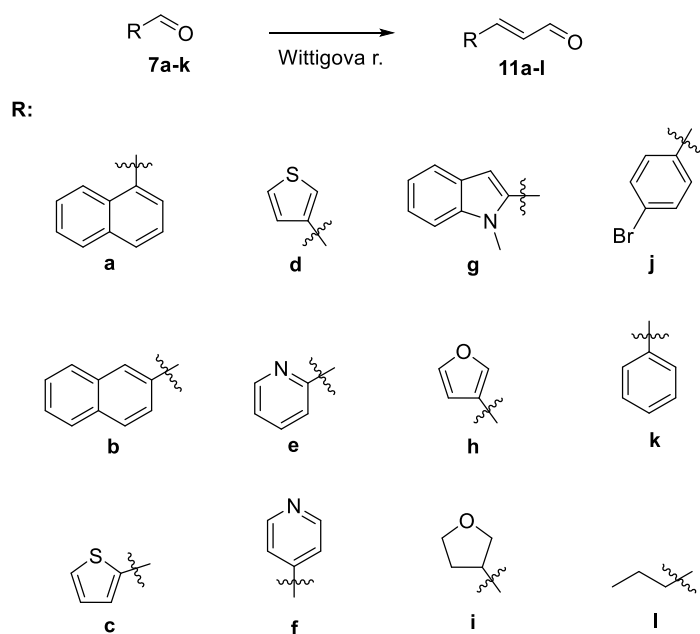


Schéma 32: Příprava enalů.

3.1 Příprava výchozích látek

3.1.1 Příprava sirných nukleofilů

Jako nukleofily vhodné pro následující spirocyklizační reakce byl zvolen benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (**2**) a *N*-fenylrhodanin (**13**). Zatímco látka **13** je komerčně dostupná, látku **2** bylo nutné připravit z komerčně dostupných výchozích látek. Pro přípravu látky **2** bylo využito štěpení boronové kyseliny **1** peroxidem vodíku (30% vodný roztok). Reakce probíhala za laboratorní teploty v prostředí ethanolu s výborným výtěžkem 95 % (Schéma 33)⁸⁸.

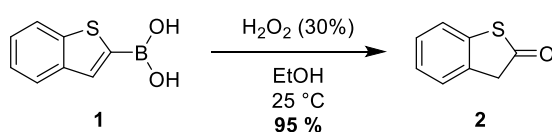


Schéma 33: Příprava benzothiofenonu **2**.

3.1.2 Příprava nenasyčených aldehydů

Pro přípravu nenasyčených aldehydů navržených pro přípravu spirocyklických látek, bylo nejprve potřeba připravit vhodné nasycené aldehydy **7**, které byly následně převedeny pomocí Wittigovy reakce na příslušné enaly. Nasycené aldehydy s výjimkou aldehydu **7g** jsou komerčně dostupné. Příprava aldehydu **7g** je diskutována v následujícím odstavci.

3.1.3 Příprava *N*-methyl-1*H*-indol-2-karbaldehydu

Enal (**11g**) navržený pro přípravu spirocyklických látek obsahoval indolový skelet. Proto bylo potřeba nejprve připravit derivát indolu obsahující *N*-methylovou skupinu, jelikož pro následné spirocyklizační reakce je nezbytné vodík na indolovém dusíku vhodně substituovat chránicí skupinou (nejlépe málo stéricky náročnou skupinou). Pro přípravu nasyceného aldehydu odvozeného od indolu byly jako výchozí substráty zvoleny indol-2-karboxylová kyselina (**3**) a indol (**8**). K přípravě výchozího aldehydu byly použity dvě metody. V první je klíčovým krokem oxidace alkoholu a ve druhé formylace indolového skeletu.

3.1.3.1 Příprava pomocí oxidace alkoholu **6**

V prvním kroku byla indol-2-karboxylová kyselina **3** esterifikovaná methanolem za katalýzy kyselinou sírovou⁸¹ ve výborném výtěžku 96 %. Zavedení methylového substituentu na sekundární dusík indolového derivátu **4**, bylo provedeno deprotonací dusíku hydridem sodným a následnou alkylací methyljodidem za vzniku chráněného derivátu **5** ve výborném výtěžku 88 %⁸². Pro redukci methyl-esterové skupiny byl zvolen LiAlH₄ jako redukční činidlo. Redukce probíhala za vzniku alkoholu **6** ve výborném výtěžku 91 %⁸². V posledním kroku této syntézy bylo využito modifikované *Swernovy oxidace*, kde namísto běžně užívaného oxalyl chloridu, byl použit méně toxický a lépe dostupný pivaloyl chlorid⁸³. Tato oxidace poskytovala aldehyd **7g** v průměrném výtěžku 44 % avšak ve velmi obtížně separovatelné směsi (Schéma 34).

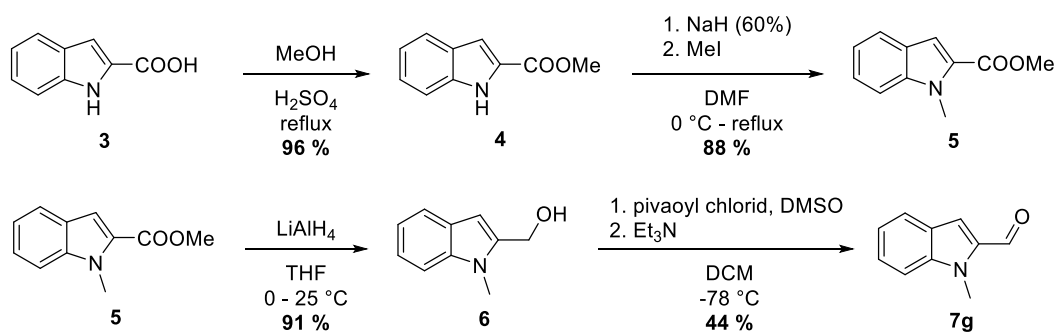


Schéma 34: Příprava nasyceného aldehydu **7g** oxidací alkoholu.

3.1.3.2 Příprava formylací indolového skeletu **9**

Další metoda přípravy (Schéma 35) aldehydu **7g** vychází z indolu **8**, který byl *N*-alkylován methyljodidem, *N*-methylindol (**9**) byl získán ve výborném výtěžku 82 %⁹¹. Látka **9** poskytovala produkt v reakci s *n*-butyllithiem a následnou formylací pomocí DMF za vzniku aldehydu **7g** ve výtěžku 30 %⁹³.

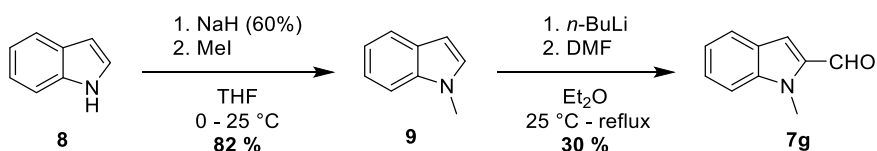
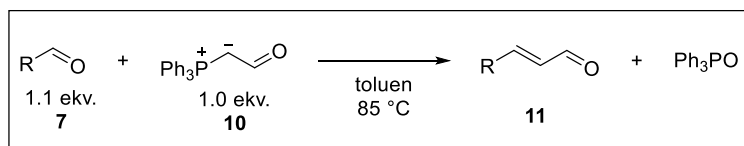


Schéma 35: Příprava nasyceného aldehydu **7g** formylací.

3.1.4 Příprava enalů

Dále bylo přistoupeno k přípravě enalů. Enaly (**11a-j**) byly připraveny pomocí *Wittigovy reakce*⁸⁴ mezi výchozím komerčně dostupným, či připraveným nasyceným aldehydem **7a-j** a (trifenylfosforanylidem)acetaldehydem **10**. Reakce byly zahřívány v toluenu na teplotu 85 °C. Reakcí vznikala směs *Z/E* stereoizomerů příslušných enalů **11a-j**. Majoritním produktem reakce byl *E*-izomer, díky použití nepolárního rozpouštědla a stabilizovaného ylidu. Poměr izomerů se však lišil dle použitého výchozího substrátu. Pro přehlednost jsou poměry jednotlivých izomerů a výtěžky uvedeny v následující tabulce (Tabulka 1), výtěžky jsou uvedeny pouze pro *E*-izomer. V případě reakce s naftyl-1-karbaldehydem (produkt **11a**) docházelo ke vzniku produktů vícenásobné *Wittigovy* reakce, proto byla reakce ukončena, jakmile docházelo k výraznějšímu vzniku tohoto produktu

Tabulka 1: Rozsah Wittigovy reakce.

R	Produkt	Čas [h]	Konverze ^{a)} [%]	Z/E ^{a)}	Výtěžek ^{b)} [%]
naftalen-1-yl	11a	19	76 ^{c)}	1:2	19
naftalen-2-yl	11b	72	65	1:2	49
thiofen-2-yl	11c	20	63	1:2	18
thiofen-3-yl	11d	20	66	1:3	33
pyridin-2-yl	11e	19	81	1:10	27
pyridin-4-yl	11f	15	93	1:10	57
N-methylindol-2-yl	11g	72	25 ^{c)}	1:3	19
furan-3-yl	11h	17	67	1:3	41
tetrahydrofuran-3-yl	11i	16	71	1:2	58
4-bromfenyl	11j	14	68	1:3	57

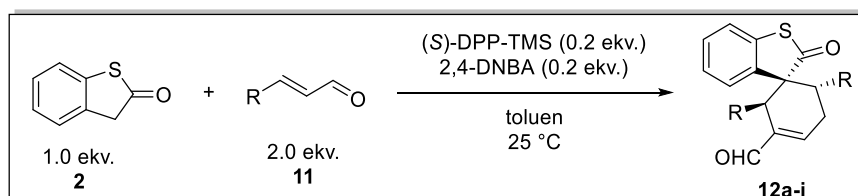
^{a)} určeno na základě ¹H-NMR reakční směsi, ^{b)} pouze pro (*E*)-izomer izolovaný po sloupcové chromatografii ^{c)} přítomnost produktů vícenásobné Wittigovy reakce

3.2 Organokatalytická spirocyklizační reakce

Pro přípravu požadovaných spirosloučenin byla zvolena tandemová Michael/Michael/aldolová reakce studovaná naší výzkumnou skupinou již dříve⁸⁵. Reakce benzothiofenonu **2** poskytuje s aromatickými enaly **11b-d** a **11h** spirosloučeniny **12** v akceptovatelných výtěžcích (Tabulka 2). Při reakci s enalem s **11a** (naftalen-1-yl) a **11g** (indolový derivát) dochází ke vzniku produktu pouze ve stopovém množství detekovatelném pomocí ¹H-NMR. Pravděpodobnou příčinou sníženého výtěžku jsou sterické vlivy naftalen-1-ylového či indolového skeletu (tvrzení na základě rtg. analýzy uvedené v lit.⁸⁵). Stejný vliv lze pozorovat při reakcích s enaly **11c** a **11d**, obsahující thiofenový skelet. Zatímco enal **11c** (thiofen-2-yl) ve studované reakci poskytuje produkt **12c** v nízkém výtěžku 16 %. Reakce enalu **11d** (thiofen-3-yl) poskytuje výtěžek podstatně vyšší 41 %. Při použití elektronově chudých enalů **11e** a **11f** i při reakci s nearomatickým enalem **11i** nedocházelo k uzavírání cyklohexenového kruhu vznikající spirocyklické sloučeniny. ¹H-NMR analýzou reakční směsi byly pozorovány pouze signály Michaelových aduktů (Tabulka 2, reakce 1, 7, 9). Tento stav se nezměnil

ani po prodloužení reakční doby (48 h) ani při zvýšení reakční teploty (50 °C) nebo přidáním kyseliny 2,4-dinitrobenzoové (0,2 ekv.). Všechny organokatalytické reakce probíhaly s excelentní stereoselektivitou.

Tabulka 2: Rozsah organokatalytické cyklizační reakce za použití benzothiofenonu **2** jako nukleofilu s připravenými enaly.

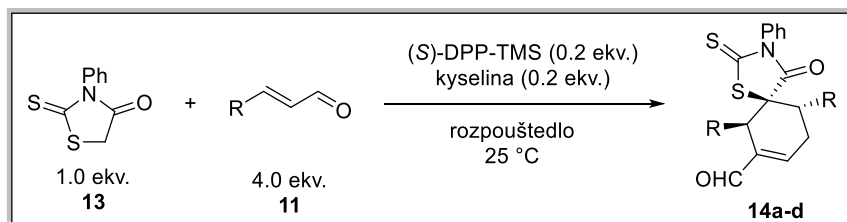


Reakce	R	Produkt	Čas [h]	<i>d. r.</i> ^{a)}	<i>ee</i> ^{b)} [%]	Výtěžek ^{c)} [%]
1	naftalen-1-yl	12a	60 ^{d)}	-	-	stopy
2	naftalen-2-yl	12b	48	1:20	98	44
3	thiofen-2-yl	12c	24	1:16	99	16
4	thiofen-3-yl	12d	24	1:20	99	41
5	pyridin-2-yl	12e	24	-	-	n. d.
6	pyridin-4-yl	12f	24	-	-	n. d.
7	<i>N</i> -methylindol-2-yl	12g	60 ^{d)}	-	-	stopy
8	furan-3-yl	12h	24	1:20	99	45
9	tetrahydrofuran-3-yl	12i	60 ^{d)}	-	-	n. d.

a) určeno na základě měření ¹H-NMR reakční směsi, b) určen na základě HPLC analýzy produktu (s použitím kolony s chirální stacionární fází), c) izolovaný po sloupcové chromatografii, d) po 48 h zahřáto na 50 °C, přidáno 0.2 ekv 2,4-DNBA

Při reakcích *N*-fenylrhodaninu **13** jako nukleofilu byly použity optimalizované podmínky diskutované v publikacích^{85,86}. Vzniklé směsi diastereoizomerů byly separovatelné pomocí sloupcové chromatografie, pouze v případě nesubstituovaných aromatických enalů **11b** (naftalen-2-yl) a cinnamaldehydu nebyla separace úspěšná a produkt byl izolován jako směs diastereoizomerů.

Tabulka 3: Rozsah organokatalické cyklizační reakce za použití *N*-fenylrhodaninu jako nukleofilu pro různé enaly.



R	Produkt	Čas [h]	<i>d. r.</i> ^{a)}	<i>ee</i> ^{b)} [%]	Výtěžek ^{c)} [%]
propyl	14a	24	1:20	99	71
fenyl	14b	24	1:12	99, 99	44
4-bromfenyl	14c	24	1:20	99	57
naftalen-2-yl	14d	24	1:7	96, 99	37

a) určeno na základě měření ¹H-NMR reakční směsi, b) určen na základě HPLC analýzy produktu (s použitím kolon s chirální stacionární fází), c) izolovaný po sloupcové chromatografii

3.2.1 Navržený mechanismus spirocyclizační reakce

Na základě získaných dat z ¹H-NMR reakčních směsí (pozorovatelné byly adukty Michaelovy adice) lze navrhnout mechanismus založený na tandemové Michael/Michael/aldolové reakci katalyzovanou chirálním sekundárním aminem. Jako kokatalyzátoru bylo využito vhodné kyseliny (benzoové či 2,4-dinitrobenzoové), která stabilizuje vzniklé meziprodukty (iminiové kationty) a zároveň urychluje poslední krok, tj. aldolovou kondenzaci. Katalytický cyklus je zahájen reakcí mezi katalyzátorem **I** s enal **11** za vzniku iminiového iontu **II**. Tento ion reaguje s nukleofilem (benzothiofenon **2**, *N*-fenylrhodanin **13**) za vzniku enaminového produktu **III**. Enamin je protonován na α -uhlíku za opětovného generování iminiového iontu jako Michaelova aduktu **IV**. Tento adukt se hydrolyzuje na meziprodukt **V**. Ten reaguje (jako nukleofil) s iminiovým iontem **II**, z druhého katalytického cyklu iminiové aktivace (do tohoto kroku shodné podmínky, popsané výše) za vzniku enaminového produktu **VI**. Ten následně podléhá protonaci na α -uhlíku za generace iminiového iontu **VII**, který hydrolyzuje na klíčový intermediát dvojnásobné Michaelovy adice **VIII**. Katalytický cyklus je zakončen kyselé katalyzovaným uzavřením kruhu produktu **VIII** pomocí aldolové kondenzace za vzniku **IX**. Tento produkt podléhá hydrolýze za vzniku spirosloučenin **12** a **14**.

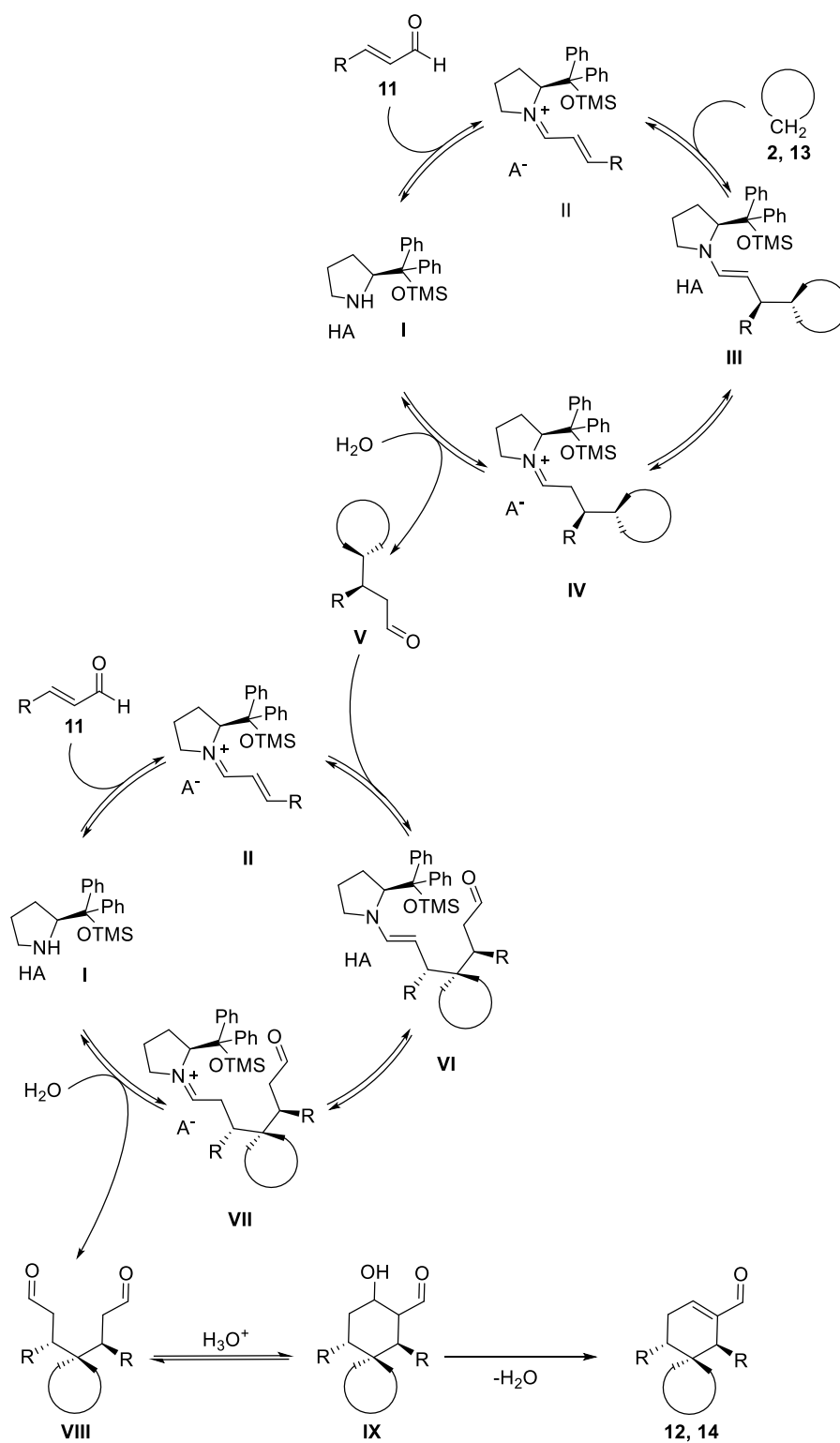


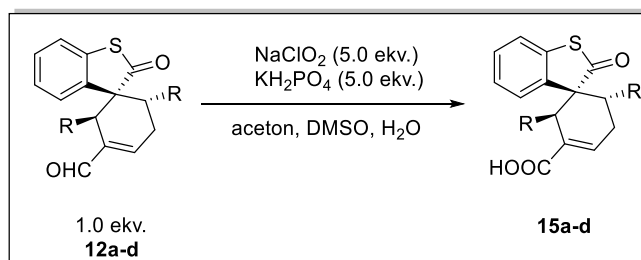
Schéma 36: Navržený mechanismus spirocyclizační reakce.

3.3 Oxidace spirosloučenin

Pro následné testování biologické aktivity byly zvoleny karboxylové kyseliny, které byly již testovány v předešlých studiích a prokazovaly vysokou biologickou aktivitu zejména vůči kmenům gram-pozitivních bakterií. Pro velmi citlivou oxidaci nenasyčených aldehydických skeletů je jedním z nejvhodnějších tzv. *Pinnickova oxidace*⁸⁷, která využívá kyselinou chloritou generovanou z chloritanu sodného za pomoci dihydrogenfosforečnanu draselného (mechanismus je diskutován v následující kapitole 3.3.1). Vzniklá kyselina chlorná se zachytává pomocí DMSO, se kterým reaguje za vzniku dimethylsulfonu, čímž zabraňuje tvorbě adičních produktů na dvojně vazbě nenasyčené spirosloučeniny.

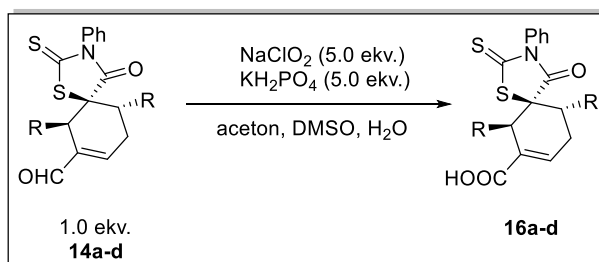
Připravené spirocyklické aldehydy benzothiofenonových derivátů **12** byly oxidovány ve velmi dobrých výtěžcích, včetně stéricky náročnějších aldehydů. Aldehydy s *N*-fenylrhodaninovým skeletem **14** poskytují Pinnickovou oxidací požadované karboxylové kyseliny **16** v akceptovatelných až dobrých výtěžcích. Oxidaci podléhaly aldehydy jak s alifatickým substituentem, tak aromatickým.

Tabulka 4: Rozsah použití Pinnickovy oxidace pro oxidaci spirosloučenin **12**.



R	Produkt	Čas [d]	Výtěžek [%]
naftalen-2-yl	15a	4,5	75
thiofen-2-yl	15b	7,0	73
thiofen-3-yl	15c	7,0	71
furan-3-yl	15d	3,5	56

Tabulka 5: Rozsah použití Pinnickovy oxidace pro oxidaci spirosloučenin **14**.



R	Produkt	Čas [d]	Výtěžek [%]
propyl	16e	7,0	60
fenyl	16f	7,0	55
4-bromfenyl	16g	7,0	57
naftalen-2-yl	16h	7,0	67

3.3.1 Mechanismus Pinnickovy oxidace

Při Pinnickově oxidaci se jako oxidačního činidla k oxidaci α,β -nenasycených aldehydů využívá kyseliny chlorité **I**, která je generována *in situ* odtržením protonu dihydrogenfosforečnanového iontu, iontem chloritým. Kyselina chloritá **I** poté poskytuje proton aldehydické skupině za vzniku protonovaného intermediátu **II**. Tento intermediát je nukleofilně atakován chloritanovými anionty **III**, za vzniku esteru kyseliny chlorité **IV**. Z tohoto esteru se odštěpuje kyselina chlorná **V** a zároveň dochází k uvolnění požadovaných karboxylových kyselin **15** a **16**⁸⁷.

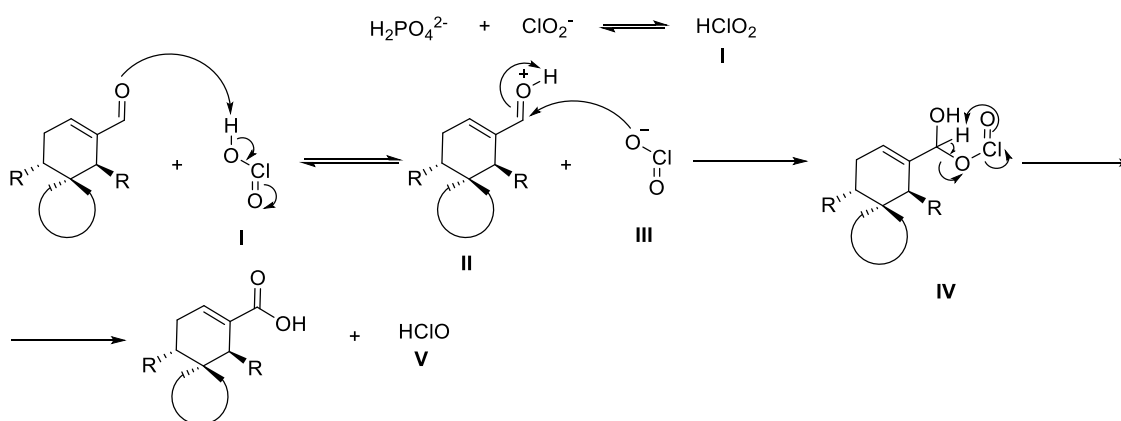


Schéma 37: Mechanismus Pinnickovy oxidace.

4. Experimentální část

4.1 Obecné poznatky k experimentální části

K experimentální činnosti v rámci této bakalářské práce bylo ke sledování konverze reakcí a ke stanovení čistoty produktů použito TLC desek Kieselgel 60 F 254 (Merck) a TLC Sigma Aldrich s fluorescentním indikátorem při 254 nm (průměr pórů 60 Å). K detekci TLC byla použita UV lampa – model NU – 6KL, $\lambda = 254$ nm, nebo byly TLC vyvolány pomocí AMC (připraveno rozpuštěním 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g dihydrátu síranu ceričitého v 1 litru 1,2M vodného roztoku kyseliny sírové) nebo pomocí vanilinu (připraveno rozpuštěním 12 g vanilinu v 200 ml ethanolu a 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové).

Pro separaci produktů bylo použito sloupcové chromatografie, kde jako stacionární fáze bylo použito silikagelu Kieselgel 60 (63–200 μm), či Fluka 60 (40–63 μm). Mobilní fáze jsou vždy uvedeny u jednotlivých experimentů. Pro odpaření rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka Buchi Rotavapor R-200.

K charakterizaci produktů technikou nukleární magnetické rezonance (NMR) byly použity přístroje Varian UNITY INOVA – 300, na tomto přístroji byla měřena spektra ^1H při 299,95 MHz a ^{13}C při 75,43 MHz, na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena ^1H spektra při 600,17 MHz a ^{13}C spektra při 150,91 MHz. Chemické posuny byly referencovány vůči chloroformu-*d*, který byl použit jako rozpouštědlo, jehož chemický posun (δ) pro ^1H spektra je $\delta = 7,26$ ppm a pro ^{13}C spektra je $\delta = 77,00$ ppm. Hodnoty interakčních konstant (*J*) jsou určeny v Hz.

Pro stanovení molekulové hmotnosti metodou hmotnostní spektrometrie byl využit přístroj LCQ Fleet. Vzorek byl rozpuštěn v methanolu.

K měření spekter infračervené spektroskopie byl využit přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Měření proběhlo metodou difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném. Vlnočty jsou u každého z produktů uvedeny v cm^{-1} .

Specifická otáčivost byla stanovena za pomoci přístroje AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Koncentrace a rozpouštědlo je uvedeno u každé látky.

Analýza HPLC byla provedena s pomoci přístroje SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Pro separaci enantiomerů byly využity kolony s chirální stacionární fází: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IB, Daicel

Chiralpak® IC, Daicel Chiralcel® OD-H, Daicel Chiralpak® AD. Použitá kolona je vždy uvedena u analyzované látky.

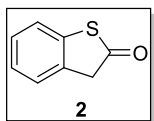
4.1.1 Použité chemikálie a rozpouštědla

Pro reakce byla použita rozpouštědla v kvalitě *p.a.* Pro eluční směsi sloupcové chromatografie byla použita rozpouštědla přechištěná destilací. Rozpouštědla aceton, propan-2-ol, *n*-heptan, dimethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, chloroform, diethylether, dichlormethan, methanol, ethanol, hexan, ethyl-acetát a toluen byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences, s.r.o.

Trans-cinnamaldehyd, *trans*-hexenal, dihydrogenfosforečnan draselný, chloritan sodný, thiofen-3-karbaldehyd, thiofen-2-karbaldehyd, naftalen-1-karbaldehyd, naftalen-2-karbaldehyd, pyridin-2-karbaldehyd, pyridin-4-karbaldehyd, tetrahydrofuran-3-karbaldehyd, furan-3-karbaldehyd, 4-brombenzaldehyd, indol, indol-2-karboxylová kyselina, kyselina 2,4-dinitrobenzoová, methyljodid, hydrid sodný (60% olejová suspenze), triethylamin, *n*-butyllithium (1.6 M roztok v hexanu) byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich, s.r.o. Chlorid sodný a hydrogenuhličitan sodný byly zakoupeny u firmy Penta. (Trifenylfosforanylid)acetaldehydu a benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronová kyselina byly zakoupeny u firmy Alfa Aesar. Kyselina benzoová a LiAlH_4 byly zakoupeny u firmy Merck. Síran hořečnatý a peroxid vodíku (30% vod.) byly zakoupeny u firmy Lach-Ner, s.r.o.

4.2 Výchozí látky

Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (2)



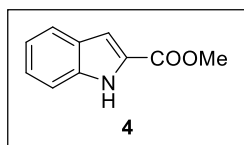
Látka **2** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře⁸⁸.

Za stálého míchání byl k roztoku benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronové kyseliny (1,0 g; 5,6 mmol; 1,0 ekv.) v ethanolu (10 ml) přikapán peroxid vodíku (30%; 1,9 ml; 1,0 ekv.). Reakční směs poté byla ponechána míchat při laboratorní teplotě do plné konverze výchozí boronové kyseliny **1** (24 h; TLC kontrola). Ke směsi byla poté přidána destilovaná voda (20 ml) a reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce na objem přibližně 20 ml. Vodná fáze byla extrahována chloroformem (5 × 30 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt byl dočištěn pomocí sloupcové kapalinové chromatografie za použití silikagelu

jako stacionární fáze ve směsi hexan/EtOAc (s gradientem polaritý mobilní fáze 12:1 až 8:1). Produkt **1** byl získán jako béžová pevná látka (0,80 g) s výtěžkem 95 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁸⁹.

R_f = 0.70 (hexan/EtOAc, 3:1, vizualizace pomocí AMC). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.38 – 7.15 (m, 4H), 3.96 (s, 2H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV): *t_R* = 2.1 min; pro C₈H₆OS vypočteno: 150, nalezeno: *m/z* (%): 150 ([M], 87), 136 (3), 121 (100), 95 (12), 78 (36), 69 (25), 49 (29), 39 (19).

Methyl 1*H*-indol-2-karboxylát (**4**)

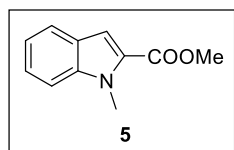


Látka **4** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře⁸¹.

K roztoku indol-2-karboxylové kyseliny **3** (2,0 g; 12,24 mmol) v bezvodém methanolu (20 ml) bylo pod argonovou atmosférou, za stálého míchání, přikapána kyselina sírová (0,5 ml; 96%). Reakční směs byla míchána do plné konverze výchozí karboxylové kyseliny (19 h; TLC kontrola) a následně byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Produkt byl rozpuštěn v ethyl-acetátu (100 ml). Organická fáze byla promyta roztokem hydrogenuhličitanu sodného (nasyc.; 4 × 30 ml), vodou (2 × 20 ml) a roztokem solanky (2 × 20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno, rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Ester **2** byl získán jako nažloutlá pevná látka (2,06 g) s výtěžkem 96 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁹⁰.

R_f = 0.46 (hexan/EtOAc, 3:1, vizualizace pomocí AMC). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.04 (br s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro C₁₀H₉NO₂ vypočteno 175.2; nalezeno: *m/z* (%): 132.4 (28), 144.3 (85), 162.3 (16), 176.3 (100, [M+H]⁺), 198.2 (54), 242.4 (20), 292.5 (15), 292.8 (14), 293.1 (12), 295.4 (11).

Methyl *N*-methyl-1*H*-indol-2-karboxylát (**5**)



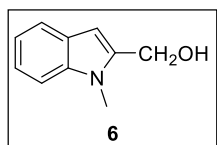
Látka **5** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře⁸¹.

K roztoku látky **4** (1,90 g; 10,87 mmol; 1,0 ekv.) byl za stálého míchání, pod argonovou atmosférou, při 0 °C po malých porcích přidán hydrid sodný (60%; 0,65 g; 16,30 mmol; 1,5 ekv.), reakční směs byla ponechána míchat po dobu 1 h.

Poté byl přikapán methyljodid (1,1 ml; 16,96 mmol; 1,6 ekv.) při 0 °C. Reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě do plné konverze esteru **4** (2 h, TLC kontrola). Poté byla za stálého míchání přidána směs led/voda (5 g). Reakční směs byla extrahována ethyl-acetátem (5 × 20 ml). Spojené organické podíly byly extrahovány solankou (2 × 25 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt byl čištěn pomocí kapalinové sloupcové chromatografie se silikagelem jako stacionární fází ve směsi hexan/EtOAc (s gradientem polaritý mobilní fáze 7:1 až 5:1). Produkt **5** byl získán jako bílá pevná látka (1,79 g) s výtěžkem 88 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁸¹.

R_f = 0.65 (hexan/EtOAc, 3:1, vizualizace pomocí AMC). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 6.1 Hz, *J''* = 1.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro C₁₁H₁₁NO₂ vypočteno 189.2; nalezeno: *m/z* (%): 131.4 (26), 146.3 (27), 158.3 (100), 159.2 (17), 190.3 (76, [M+H]⁺), 242.4 (18), 313.5 (18), 314.3 (18), 351.1 (27), 351.3 (27).

N-Methyl-1H-indolmethanol (6)



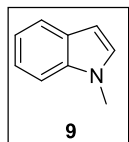
Látka **6** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře⁸².

Pod argonovou atmosférou byla látka **5** (1,60 g; 8,46 mmol; 1,0 ekv.) rozpuštěna v bezvodém THF (60 ml). Roztok byl chlazen na 0 °C, za stálého míchání přidán po dávkách LiAlH₄ (0,49 g; 12,68 mmol; 1,5 ekv.). Reakční směs byla ponechána míchat do plné konverze výchozí látky (1,5 h, TLC kontrola). Reakce byla ukončena přikapáním ethyl-acetátu (15 ml) a poté přikapáním methanolu (1 ml). Reakční směs byla přefiltrována přes křemelinu. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Vzniklý pevný krystalický produkt byl dočištěn pomocí sloupcové chromatografie se silikagelem jako stacionární fází, jako mobilní fáze byla použita směs hexan/EtOAc (gradient polaritý mobilní fáze 12:1 až 10:1). Produkt **4** byl získán jako béžová pevná látka (1,24 g) s výtěžkem 91 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁸².

R_f = 0.53 (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.61 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J'* = 6.9 Hz, *J''* = 1.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.78 (s, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro C₁₀H₁₁NO

vypočteno 161.2; nalezeno: m/z (%): 132.4 (76), 144.3 (59), 162.3 (71, $[M+H]^+$), 184.3 (100), 321.2 (28), 353.3 (31), 381.4 (31), 393.3 (22), 395.2 (25), 397.3 (28).

***N*-Methyl-indol (9)**



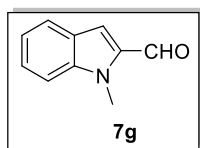
Látka **9** byla připravena dle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře⁹¹.

K roztoku indolu **8** (4,7 g; 40 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém THF (120 ml) byla za míchání pod argonovou atmosférou při 0 °C přidána suspenze hydridu sodného (60%; 2,4 g; 60 mmol; 1,5 ekv.) po malých dávkách. Poté byla směs míchána 15 minut při 0 °C a dále 1 hodinu při laboratorní teplotě. Následně byl přikapán methyljodid (3,4 ml; 60 mmol; 1,3 ekv.) při 0 °C. Reakční směs byla ponechána míchat do plné konverze výchozí látky (1 h; TLC kontrola). Poté byla směs ochlazena na 0 °C a byl přikapán nasycený roztok chloridu amonného (180 ml) bylo přidáno 50 ml vody (pro rozpuštění vzniklých solí). Vodná fáze byla extrahována Et₂O (4 × 25 ml). Spojené organické podíly byly extrahovány vodou (2 × 20 ml) a solankou (2 × 20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Vzniklý oranžový olejovitý produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze ve směsi hexan/EtOAc (s gradientem polaritý mobilní fáze 1:15 až 1:7). Produkt **5** byl získán jako bezbarvá kapalina (4,31 g) s výtěžkem 82 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁹¹.

R_f = 0.75 (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí vanilinu). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.0 Hz, J' = 5.8 Hz, J'' = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H) ppm. MS (ESI+): pro C₉H₉N vypočteno: 131.1, nalezeno: m/z (%): 429.2 (32), 423.2 (27), 422.2 (100), 413.3 (47), 405.2 (29), 404.2 (43), 390.2 (19), 376.2 (19), 277.2 (29), 242.4 (20).

***N*-Methyl-1*H*-indol-2-karbaldehyd (7g)**

Metoda A - oxidace alkoholu 6



Postup pro přípravu látky **7g** touto metodou byl inspirován literaturou⁹².

K roztoku pivaloyl chloridu (302 mg; 2,5 mmol; 2,0 ekv.) v suchém DCM (10 ml) byl za stálého míchání pod argonovou atmosférou přidán DMSO (281 mg; 3,6 mmol; 3,0 ekv.). Směs byla míchána 10 minut při laboratorní teplotě a poté byla

ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lázeň: aceton / suchý led). Ke směsi byl přikapán roztok výchozího alkoholu **6** (203 mg; 1,2 mmol; 1,0 ekv.) v suchém DCM (2 ml). Reakční směs byla ponechána míchat do plné konverze výchozí látky (25 min, TLC kontrola). K reakční směsi byl přikapán TEA (0,84 ml; 6,0 mmol; 5,0 ekv.) a reakce byla míchána po dobu 30 min při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, následně 1 hodinu při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (8 ml). K reakční směsi byla přidána voda (10 ml) a vodná fáze byla extrahována DCM ($3 \times 10\text{ ml}$). Spojené organické podíly byly extrahovány solankou ($2 \times 10\text{ ml}$). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt **7** byl izolován sloupcovou chromatografií za použití silikagelu jako stacionární fáze ve směsi hexan/EtOAc (s gradientem polaritativy mobilní fáze 7:1 až 3:1). Tímto postupem byl získán produkt **7** jako béžová pevná látka (84 mg) s výtěžkem 44 %.

Metoda B - formylace indolu 9

Látka **7** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře⁹³.

Látka **9** (4,0 g; 31,2 mmol; 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v suchém Et₂O (45 ml). K tomuto roztoku byl přikapán roztok *n*-butyllithia (1,6 M; 24 ml; 37,4 mmol; 1,2 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 3,5 hodiny za postupného přikapávání bezvodého DMF (3,7 ml; 46,8 mmol; 1,5 ekv.) a byla ponechána míchat do plné konverze výchozí látky (7 h, TLC kontrola). Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (80 ml) a vody (40 ml). Vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem ($4 \times 50\text{ ml}$). Spojené organické podíly byly extrahovány vodou ($3 \times 25\text{ ml}$) a solankou ($2 \times 25\text{ ml}$). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Vzniklý produkt byl dočištěn pomocí sloupcové chromatografie za využití silikagelu jako stacionární fáze, ve směsi hexan/EtOAc (s gradientem polaritativy mobilní fáze 20:1 až 10:1). Aldehyd **7g** byl získán jako béžová pevná látka (1,5 g) s výtěžkem 30 %.

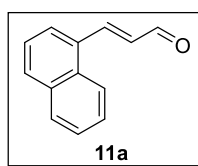
Pro látky připravené oběma metodami odpovídá ¹H-NMR literatuře⁹⁴.

R_f = 0.75 (hexan/EtOAc, 7:1, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.0 Hz, J' = 5.8 Hz, J'' = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro C₁₀H₉NO vypočteno 159.4; nalezeno: m/z (%): 117.5 (5), 132.5 (43), 159.4 (11, [M]), 160.4 (100, [M+H]⁺), 161.4 (8), 174.3 (43), 182.3 (24), 183.2 (4), 186.5 (11), 196.3 (5).

4.2.1 Obecný postup A: Wittigova reakce nasycených aldehydů

Nasycený aldehyd (1,1 ekv.) byl rozpuštěn v toluenu (1 mmol aldehydu na 5 ml rozpouštědla) a byl přidán (trifenylfosforanylidem)acetaldehydu (1,0 ekv.). Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni (teplota lázně: 85 °C) do plné konverze výchozího aldehydu, nebo při zvyšujícím se podílu nežádoucích produktů. Reakce byla sledována pomocí $^1\text{H-NMR}$. Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na sloupci silikagelu jako stacionární fází. Produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byly získány enaly **11**.

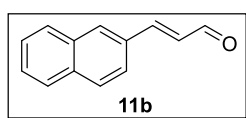
(*E*)-3-(Naftalen-1-yl)akrylaldehyd (**11a**)



Nenasycený aldehyd **11a** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 19 hod, mobilní fáze: toluen). Produkt **11a** byl získán jako rudě červená pevná látka s výtěžkem 19 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře⁹⁵.

R_f = 0,12 (toluen, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 6.94 – 6.60 (m, 1H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ vypočteno 182.2, nalezeno: m/z (%): 183.3 (22, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 205.2 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 206.2 (15), 231.1 (25), 237.2 (26), 301.1 (43), 312.2 (42), 386.7 (51), 387.0 (68), 387.9 (16).

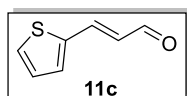
(*E*)-3-(Naftalen-2-yl)akrylaldehyd (**11b**)



Nenasycený aldehyd **11b** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 72 hod, mobilní fáze: toluen). Produkt **11b** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 49 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře⁹⁶.

R_f = 0,21 (toluen, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 3H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 15.9 Hz, J' = 7.7 Hz; 1H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV): t_R = 2.3 min, pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ vypočteno: 182, nalezeno: m/z (%): 182 (100, $[\text{M}]$), 181 (77), 154 (55), 153 (97), 127 (77), 115 (9), 102 (11), 86 (13), 84 (19), 63 (11), 49 (54), 35 (27).

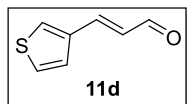
(E)-3-(Thiofen-2-yl)akrylaldehyd (**11c**)



Nenasycený aldehyd **11c** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 20 hod, mobilní fáze: toluen). Produkt **11c** byl získán jako žlutý olej s výtěžkem 31 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře⁹⁷.

R_f = 0.58 (hexan/EtOAc, 3:1, vizualizace pomocí vanilinu). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d): δ = 9.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 15.6 Hz, J' = 7.7 Hz, 1H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV): t_R = 2.7 min, pro $\text{C}_7\text{H}_6\text{OS}$ vypočteno 138, nalezeno: m/z (%): 138 (100, [M]), 113 (3), 110 (79), 84 (77), 82 (10), 65 (45), 49 (52), 39 (48).

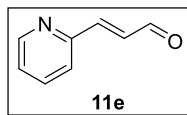
(E)-3-(Thiofen-3-yl)akrylaldehyd (**11d**)



Nenasycený aldehyd **11d** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 20 hod, mobilní fáze: toluen). Produkt **11d** byl získán jako oranžová pevná látka s výtěžkem 33 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře⁹⁸.

R_f = 0.15 (toluen, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d): δ = 9.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 15.8 Hz, J' = 7.8 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI+): pro $\text{C}_7\text{H}_6\text{OS}$ vypočteno 138.2, nalezeno: m/z (%): 161.2 (100, [M+Na] $^+$), 139.3 (40, [M+H] $^+$), 393.3 (13), 381.4 (16), 381.2 (13), 321.3 (17), 313.1 (27), 301.2 (13), 242.4 (22), 162.2 (13).

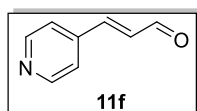
(E)-3-(Pyridin-2-yl)akrylaldehyd (**11e**)



Nenasycený aldehyd **11e** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 19 hod, mobilní fáze: hexan/EtOAc s gradientem polaritativity 3:1 až 1:1, dočištěno destilací při tlaku 3,0 mbar a teplotě 150-155 °C). Produkt **11e** byl získán jako zelenožlutá pevná látka s výtěžkem 27 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře⁹⁹.

R_f = 0.54 (hexan/EtOAc, 2:1, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d): δ = 9.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.79 – 8.69 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 16.1 Hz; J' = 7.4 Hz, 1H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV): t_R = 2.8 min, pro $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ vypočteno 133,2; nalezeno: m/z (%): 149 (7), 133 (28, [M]), 121 (2), 105 (23), 84 (45), 78 (19), 57 (8), 35 (37).

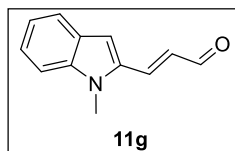
(E)-3-(Pyridin-4-yl)akrylaldehyd (11f)



Nenasycený aldehyd **11f** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 15 hod, mobilní fáze: hexan/EtOAc, 2:1) Produkt **11f** byl získán jako šedá pevná látka s výtěžkem 58 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře⁹⁸.

R_f = 0.42 (hexan/EtOAc, 2:1, vizualizace pomocí UV). **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7 Hz, J' = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.1 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6 Hz, J' = 4.8 Hz, J'' = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 15.9 Hz, J' = 7.8 Hz, 1H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV) t_R = 2.2 min: pro C₈H₇NO vypočteno 133; nalezeno: m/z (%): 133 (65, [M]), 113 (1), 105 (96), 86 (8), 79 (100), 63 (6), 51 (61), 39 (14).

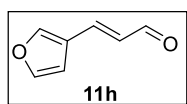
(E)-2-(N-Methylindol-2-yl)akrylaldehyd (11g)



Nenasycený aldehyd **11g** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 57 hod, mobilní fáze: toluen) Produkt **11g** byl získán jako rudá pevná látka s výtěžkem 19 %.

R_f = 0.10 (toluen, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 7.9 Hz, J' = 6.7 Hz, J'' = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 15.7 Hz, J' = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 192.89, 139.97, 139.79, 134.40, 128.02, 127.38, 124.57, 121.85, 120.80, 109.76, 106.20, 30.19 ppm. **ĪČ** (KBr): ν = 3323, 3052, 2927, 2839, 2737, 2717, 2228, 1898, 1781, 1671, 1625, 1604, 1517, 1461, 1429, 1375, 1348, 1326, 1261, 1242, 1227, 1167, 1153, 1116, 1008, 956, 931, 914, 866, 843, 806, 794, 776, 751, 733, 680, 636, 610, 575, 551, 488, 448, 405 cm⁻¹. **HRMS** (ESI): pro C₁₂H₁₂NO [M+H]⁺ vypočteno: 156.09134, nalezeno: m/z : 156.09136.

(E)-3-(Furan-3-yl)akrylaldehyd (11h)

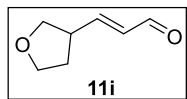


Nenasycený aldehyd **11h** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 57 hod, mobilní fáze: hexan/Et₂O, gradient polarity 5:1 až 1:1). Produkt **11h** byl získán jako hnědý olej s výtěžkem 41 %. ¹H-NMR spektrum odpovídá literatuře¹⁰⁰.

R_f = 0.10 (toluen, vizualizace pomocí UV), **¹H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.60 (dd,

$J = 1.2 \text{ Hz}$, $J' = 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J = 15.7 \text{ Hz}$, $J' = 7.8 \text{ Hz}$, 1H) ppm. **MS** (ESI⁺): pro $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ vypočteno 122.1, nalezeno: m/z (%): 123.5 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 197.3 (20), 186.5 (77), 171.4 (95), 150.5 (20), 149.4 (28), 145.4 (21), 139.4 (54), 132.6 (24), 121.6 (36).

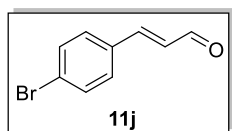
(*E*)-3-(Tetrahydrofuran-3-yl)akrylaldehyd (**11i**)



Nenasycený aldehyd **11i** byl připraven z výchozího roztoku tetrahydrofuran-3-karbaldehydu (50% vodný). Roztok byl extrahován toluenem ($1 \times 30 \text{ ml}$). Následně byla organická fáze vysušena bezvodým síranem hořečnatým. S roztokem připraveným tímto postupem bylo postupováno obecným postupem A (reakční doba: 16 hod, mobilní fáze: hexan/ Et_2O , gradient polarity 7:1 až 2:1). Produkt **11i** byl získán jako bezbarvá kapalina s výtěžkem 58 %.

$R_f = 0.25$ (hexan/ Et_2O , 3:1, vizualizace pomocí vanilinu). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 9.44$ (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.6 \text{ Hz}$, $J' = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.09 (ddd, $J = 15.6 \text{ Hz}$, $J' = 7.9 \text{ Hz}$, $J'' = 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 – 3.57 (m, 4H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.99 – 1.54 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 193.88$, 158.02, 132.43, 71.78, 67.95, 42.24, 32.17 ppm. **$\text{I}^{\check{c}}$** (KBr): $\nu = 3307$, 2979, 2872, 1715, 1692, 1658, 1452, 1377, 1254, 1210, 1175, 1123, 1070, 984, 904, 669 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ [M] vypočteno: 126.0681, nalezeno: m/z : 126.0685.

(*E*)-3-(4-Bromfenyl)akrylaldehyd (**11j**)



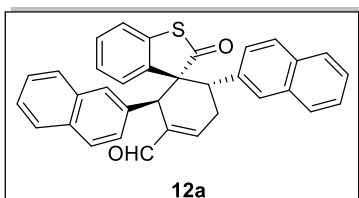
Nenasycený aldehyd **11j** byl připraven obecným postupem A (reakční doba: 57 hod, mobilní fáze: hexan/ EtOAc , gradient polarity 10:1 až 7:1) Produkt **11j** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 57 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum odpovídá literatuře¹⁰¹.

$R_f = 0.56$ (hexan/ EtOAc , 3:1, vizualizace pomocí UV). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 9.71$ (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 – 7.36 (m, 5H), 6.70 (dd, $J = 16.0 \text{ Hz}$, $J' = 7.6 \text{ Hz}$, 1H) ppm. **GCMS** (EI, 70 eV): $t_R = 2.2 \text{ min}$, pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$ vypočteno: 212, nalezeno: m/z (%): 212 (48, [M]), 210 (51), 181 (14), 167 (16), 149 (37), 131 (100), 113 (2), 103 (52), 85 (7), 77 (28), 63 (6), 51 (12), 39 (3).

4.2.2 Obecný postup B: Organokatalytická reakce benzothiofenonu

K roztoku enalu **11** (2,0 ekv.) v toluenu (0,5 mmol enalu na 1,0 ml toluenu) byl přidán (*S*)-DPP-TMS (0,2 ekv.) a reakční směs byla za laboratorní teploty ponechána míchat po dobu 10 minut. Poté byl přidán benzothiofenon **2** (1,0 ekv.) a 2,4-DNBA (0,2 ekv.). Reakční směs byla za laboratorní teploty ponechána míchat do plné konverze benzothiofenonu (¹H-NMR a TLC kontrola). Poté byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu jako stacionární fázi, produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byly získány spirosloučeniny **12**.

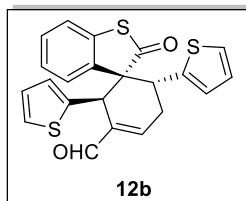
(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(naftalen-2-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'-cyklohex[3]en]-3'-karbaldehyd (**12a**)



Spirosloučenina **12a** byla připravena obecným postupem B (reakční doba: 44 hod, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity 12:1 až 5:1) Produkt **12a** byl získán jako nažloutlá pevná látka s výtěžkem 44 %.

R_f = 0.21 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). ¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.58 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.69 – 7.43 (m, 10H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.6 Hz, J' = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 – 6.20 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 10.8 Hz, J' = 6.1 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.21 – 3.09 (m, 1H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 207.12, 192.30, 151.59, 151.16, 139.02, 137.06, 133.04, 132.80, 132.30, 131.27, 127.98 (2C), 127.89, 127.78, 127.65 (2C), 127.37 (2C), 127.26, 126.84, 126.30, 126.18 (2C), 126.16 (2C), 125.98 (2C), 125.73 (2C), 124.41, 122.25, 46.42, 43.25, 33.03 ppm. IČ (KBr): ν = 3052, 3019, 2959, 2920, 2893, 2854, 2812, 2711, 1685, 1649, 1598, 1506, 1464, 1446, 1416, 1362, 1275, 1219, 1156, 946, 860, 818, 743, 483 cm⁻¹. HRMS (ESI): pro C₃₄H₂₄O₂SN_a [M+Na]⁺ vypočteno: 519.13892, nalezeno: m/z : 519.13593. $[\alpha_D^{25}]$ = -42.5° (c = 0.14 v CHCl₃). Enantiomerní přebytek (ee = 98 %) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IB kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, λ = 240 nm, V = 1 ml/min, T = 25 °C) t_R = 8.6 min (major enan.), t_R = 16.6 min (minor enan.).

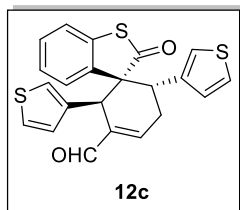
(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(thiofen-2-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'-cyklohex[3]en]-3'-karbaldehyd (12b)



Spirosloučenina **12b** byla připravena obecným postupem B (reakční doba: 24 hod, mobilní fáze: hexan/aceton, 10:1) Produkt **12b** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 16 %.

R_f = 0.43 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.51 (s, 1H), 7.19 (dt, J = 3.8 Hz, J' = 2.7 Hz, 3H), 7.11 (td, J = 7.6 Hz, J' = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 7.7 Hz, J' = 1.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.6 Hz, J' = 0.7 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 10.7 Hz, J' = 6.4 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.12 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 205.87, 191.82, 149.47, 142.23, 141.16, 139.25, 136.25, 134.46, 128.33, 127.06, 126.87, 126.40 (2C), 125.79 (2C), 125.24, 124.66, 124.14, 122.41, 64.12, 38.04, 33.73 ppm. **ÍČ** (KBr): ν = 3105, 3061, 2924, 2853, 2711, 2358, 1697, 1682, 1656, 1588, 1656, 1466, 1447, 1408, 1358, 1279, 1224, 1156, 1109, 1083, 1043, 1030, 945, 888, 860, 846, 794, 756, 715, 698, 671, 621, 594, 545, 452 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 431.02046, nalezeno: m/z : 431.02048. $[\alpha_D^{25}] = -146.4^\circ$ (c = 0.49 v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** (ee = 99 %) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IC kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, λ = 221 nm, V = 1 ml/min, T = 25 °C) t_R = 10.2 min (major enan.), t_R = 21.5 min (minor enan.).

(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(thiofen-3-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'-cyklohex[3]en]-3'-karbaldehyd (12c)

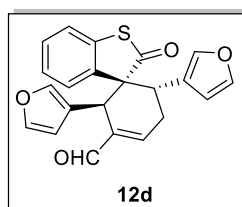


Spirosloučenina **12c** byla připravena obecným postupem B (reakční doba: 24 hod, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity 10:1 až 7:1) Produkt **12c** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 41 %.

R_f = 0.29 (hexan/aceton, 1:3, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.50 (s, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (td, J = 7.6 Hz, J' = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.9 Hz, J'' = 1.3 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.7 Hz, J'' = 1.2 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9 Hz,

$J' = 6.4$ Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 (m, 1H) ppm. **^{13}C -NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 206.59, 192.12, 149.78, 139.89, 139.36, 136.68, 134.28, 128.04, 127.34$ (2C), 127.09, 125.30, 124.93 (2C), 124.55, 122.59, 122.27 (2C), 63.38, 40.78, 38.19, 32.48 ppm. **IC** (KBr): $\nu = 3103, 3055, 2924, 2857, 2815, 2717, 1685, 1654, 1588, 1466, 1446, 1410, 1365, 1277, 1220, 1197, 1154, 1113, 1081, 986, 941, 892, 868, 845, 816, 790, 750, 714, 673, 648, 573, 542, 453$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 431.02046, nalezeno: m/z : 431.02046. $[\alpha_D^{25}] = -241.2^\circ$ ($c = 0.51$ v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** ($ee = 99\%$) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IC kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, $\lambda = 220$ nm, $V = 1$ ml/min, $T = 25^\circ\text{C}$) $t_R = 11.1$ min (major enan.), $t_R = 12.6$ min (minor enan.).

(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(furan-3-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'-cyklohex[3]en]-3'-karbaldehyd (12d)



Spirosloučenina **12d** byla připravena obecným postupem B (reakční doba: 35 hod, mobilní fáze: hexan/acetone, gradient polarity 10:1 až 7:1) Produkt **12d** byl získán jako hnědá pevná látka s výtěžkem 45 %.

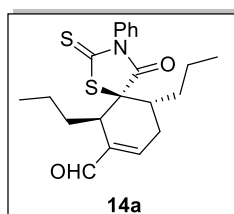
$R_f = 0.25$ (hexan/acetone, 3:1, vizualizace pomocí UV). **^1H -NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 9.49$ (s, 1H), 7.30 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J' = 0.8$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 6.0$ Hz, $J' = 1.7$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J' = 6.5$ Hz, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.95 (m, 1H) ppm. **^{13}C -NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 206.25, 192.01, 149.57, 142.87$ (2C), 142.52, 142.11, 140.13 (2C), 138.96, 136.70, 134.61, 128.31, 127.56, 124.56, 123.40, 122.49, 109.76, 62.87, 36.33, 33.42, 32.02 ppm. **IC** (KBr): $\nu = 3354, 3142, 3064, 2918, 2823, 2714, 1766, 1706, 1686, 1655, 1589, 1500, 1467, 1447, 1413, 1365, 1223, 1159, 1115, 1076, 1027, 989, 945, 889, 874, 843, 798, 755, 731, 715, 676, 654, 602, 545, 457$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 399.06615, nalezeno: m/z : 399.06620. $[\alpha_D^{25}] = -100.0^\circ$ ($c = 0.15$ v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** ($ee = 99\%$) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IC kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, $\lambda = 227$ nm, $V = 1$ ml/min, $T = 25^\circ\text{C}$) $t_R = 13.9$ min (major enan.), $t_R = 20.0$ min (minor enan.).

4.2.3 Obecný postup C: Organokatalytická reakce

N-fenylrhodaninu

K roztoku enalu **11** (4,0 ekv.) v rozpouštědle (1,0 mmol enalu na 1,0 ml rozpouštědla) byl přidán (*S*)-DPP-TMS (0,2 ekv.) a reakční směs byla za laboratorní teploty ponechána míchat po dobu 10 minut. Poté byl přidán *N*-fenylrhodanin **13** (1,0 ekv.) a kyselina (0,2 ekv.) a reakční směs byla za laboratorní teploty ponechána míchat do plné konverze *N*-fenylrhodaninu **13** (¹H-NMR a TLC kontrola). Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu jako stacionární fázi, produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byly získány spirosloučeniny **14**.

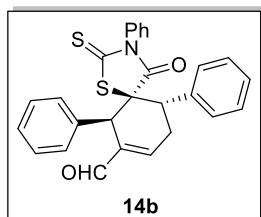
(5*S*, 6*R*, 10*R*)-6,10-Dipropyl-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karbaldehyd (**14a**)



Spirosloučenina **14a** byla připravena obecným postupem C (reakční doba: 24 hod, acetonitril, benzoová kyselina, mobilní fáze: hexan/EtOAc, gradient polarity fáze 9:1 až 3:1) Produkt **14a** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 71 %.

R_f = 0,33 (hexan/acetone, 3:1, vizualizace pomocí UV). ¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.46 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 3.8 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 20.7 Hz, J' = 6.8 Hz, J'' = 4.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.34 (dddd, J = 11.4 Hz, J' = 9.2 Hz, J'' = 6.9 Hz, J''' = 2.5 Hz, 1H), 2.03 (tdd, J = 10.1 Hz, J' = 6.2 Hz, J'' = 2.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.57 (ttd, J = 11.9 Hz, J' = 7.3 Hz, J'' = 3.7 Hz, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 199.16, 192.30, 175.52, 149.76, 141.72, 135.11, 129.65 (2C), 129.49 (2C), 128.34, 68.03, 39.63, 38.61, 37.00, 33.18, 31.03, 21.56, 20.19, 14.37, 14.03 ppm. IČ (KBr): ν = 3067, 2958, 2929, 2870, 2815, 2717, 1731, 1683, 1654, 1594, 1496, 1456, 1409, 1346, 1237, 1159, 1134, 1061, 828, 783, 740, 689, 645, 599, 561, 504 cm⁻¹. HRMS (ESI): pro C₂₂H₁₆O₂S₃Na [M+Na]⁺ vypočteno: 410.12189, nalezeno: m/z : 410.12192. [α_D^{25}] = -27.8° (c = 0.18 v CHCl₃). Enantiomerní přebytek (ee = 99 %) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IA kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 95:5, λ = 300 nm, V = 1 ml/min, T = 25 °C) t_R = 7.7 min (major enan.), t_R = 8.7 min (minor enan.).

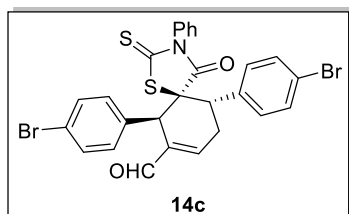
(5*S*, 6*R*, 10*R*)-4-Oxo-3,6,10-triphenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karbaldehyd (14b)



Spirosloučenina **14b** byla připravena obecným postupem C (reakční doba: 24 hod, acetonitril, benzoová kyselina, mobilní fáze: hexan/EtOAc, gradient polaritý 7:1 až 2:1) Produkt **14b** byl získán směs diastereoizomerů (10:1 *d.r.*) jako žlutá pevná látka s výtěžkem 44 %.

R_f = 0.28 (hexan/EtOAc, 1:1, vizualizace pomocí vanilinu). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.49 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 7.42 – 7.32 (m, 9H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 11.0 Hz, J' = 6.0 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 198.06, 191.44, 175.56, 149.36, 139.81, 137.69, 136.75, 134.91, 130.42, 129.59, 129.58 (2C), 129.37 (2C), 128.64, 128.62, 128.56 (2C), 128.51 (2C), 128.16, 67.10, 46.28, 44.20, 31.47 ppm. **ÍČ** (KBr): ν = 3062, 3030, 2925, 2852, 2815, 2717, 1969, 1888, 1726, 1686, 1656, 1594, 1493, 1454, 1408, 1348, 1318, 1238, 1155, 1074, 1028, 918, 862, 826, 791, 759, 735, 703, 650, 620, 592, 564, 550, 529, 409 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 478.09059, nalezeno: m/z : 478.09060. $[\alpha_D^{25}] = -44.8^\circ$ (c = 0.15 v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** (ee = 99 %, ee = 99 %) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IC kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, λ = 314 nm, V = 1 ml/min, T = 35 °C) *majoritní diastereoizomer*: t_R = 7.9 min (major enan.), t_R = 15.8 min (minor enan.), *minoritní diastereoizomer*: t_R = 9.7 min (major enan.), t_R = 13.8 min (minor enan.).

(5*S*, 6*R*, 10*S*)-6,10-Di(4-bromfenyl)-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karbaldehyd (14c)

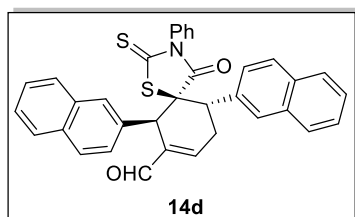


Spirosloučenina **14c** byla připravena obecným postupem C (reakční doba: 24 hod, acetonitril, benzoová kyselina, mobilní fáze: hexan/EtOAc, gradient polaritý 8:1 až 5:1) Produkt **14c** byl získán jako žlutá pevná látka s výtěžkem 57 %.

R_f = 0.34 (hexan/EtOAc, 3:1, vizualizace pomocí UV). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.47 (s, 1H), 7.60 – 7.29 (m, 8H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (br s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.49 (dd, J = 10.9 Hz, J' = 5.9 Hz, 1H),

3.34 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 196.96, 191.17, 175.19, 149.19, 139.49, 136.55, 135.74, 134.66, 131.95, 131.78 (2C), 131.75 (2C), 131.09 (2C), 129.76, 129.54 (2C), 128.04 (2C), 123.03, 122.76, 66.27, 45.83, 43.68, 31.49, 25.38 ppm. **ÍČ** (KBr): ν = 3058, 2924, 2853, 2809, 2714, 1726, 1686, 1655, 1592, 1489, 1413, 1346, 1239, 1157, 1109, 1075, 1010, 896, 863, 831, 782, 739, 729, 721, 691, 648, 596 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 633.91157, nalezeno: m/z : 633.91162. $[\alpha_D^{25}] = -80.0^\circ$ ($c = 0.20$ v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** ($ee = 99\%$) byl stanoven pomocí HPLC s chirální IC kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20, $\lambda = 239\text{ nm}$, $V = 1\text{ ml/min}$, $T = 25^\circ\text{C}$) $t_R = 11.9\text{ min}$ (major enan.), $t_R = 17.3\text{ min}$ (minor enan.).

(5*S*, 6*R*, 10*S*)-6,10-Di(naftalen-2-yl)-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karbaldehyd (14d)



Spirosloučenina **14d** byla připravena obecným postupem C (reakční doba: 24 hod, toluen, 2,4-dinitrobenzoová kyselina, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polaritý 6:1 až 3:1) Produkt **14d** byl získán směs diastereoizomerů (7:1 *d.r.*) jako žlutá pevná látka s výtěžkem 37 %.

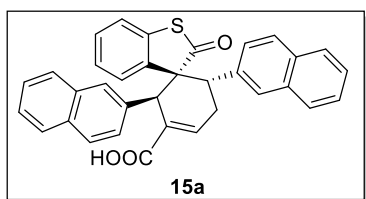
$R_f = 0.13$ (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 6.7\text{ Hz}$, $J' = 3.1\text{ Hz}$, 3H), 7.85 – 7.71 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J' = 3.3\text{ Hz}$, 2H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 4.2\text{ Hz}$, $J' = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, $J' = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.0\text{ Hz}$, $J' = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 197.77, 191.47, 149.46, 139.92, 135.37, 134.43, 133.25, 133.13, 133.03, 132.96, 129.59, 129.38 (3C), 128.25 (3C), 128.18, 127.85 (2C), 127.77 (3C), 126.73 (2C), 126.64 (2C), 126.56 (2C), 126.54 (2C), 67.36, 46.52, 44.41, 31.89 ppm. **ÍČ** (KBr): ν = 3055, 2924, 2851, 1728, 1686, 1655, 1592, 1495, 1413, 1346, 1317, 1239, 1155, 1069, 859, 824, 744, 690, 665, 479 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): pro $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočteno: 575.12189, nalezeno: m/z : 575.12193. $[\alpha_D^{25}] = -236.1^\circ$ ($c = 0.18$ v CHCl_3). **Enantiomerní přebytek** ($ee = 99\%$, $ee = 96\%$) byl stanoven pomocí HPLC chirální IB kolonou (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 70:30, $\lambda = 209\text{ nm}$, $V = 1\text{ ml/min}$, $T = 25^\circ\text{C}$) *majoritní*

diastereoizomer: $t_R = 10.1$ min (major enan.), $t_R = 17.4$ min (minor enan.), *minoritní diastereoizomer*: $t_R = 12.4$ min (major enan.), $t_R = 25.0$ min (minor enan.).

4.2.4 Obecný postup D: Pinnickova oxidace

K roztoku spirosloučenin **12** či **14** (1,0 ekv.) v acetonu (0,1 mmol na 4,0 ml) a DMSO (1,6 ml na 4,0 ml acetonu) byl přikapán roztok chloritanu sodného (80%, 5,0 ekv.) a dihydrogenfosforečnanu draselného (5,0 ekv.) v destilované vodě (3,0 ml na 4,0 ml acetonu). Reakční směs byla za laboratorní teploty ponechána míchat do plné konverze výchozí spirosloučeniny (TLC kontrola). Reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Byla přidána destilovaná voda (10 ml). Vodná fáze extrahována Et₂O (4 × 10 ml). Spojené organické fáze byly extrahovány solankou (2 × 10 ml) a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií na silikagelu jako stacionární fázi. Produkt byl dosušen za nízkého tlaku. Tímto postupem byly získány karboxylové kyseliny **15** a **16**.

(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(naftalen-2-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'-cyklohexan]-3'-en-3'-karboxylová kyselina (**15a**)

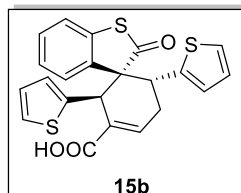


Karboxylová kyselina **10a** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 4,5 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polaritý 10:1 až 1:1), produkt **15a** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 75 %.

$R_f = 0.13$ (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): $\delta = 7.96 - 7.77$ (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.64 – 7.37 (m, 8H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J' = 7.5$ Hz, 1H), 5.72 – 5.24 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J' = 5.8$ Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.99 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): $\delta = 206.88$, 171.42, 143.54, 137.32, 137.16, 136.36, 135.91, 134.65, 134.02, 133.73, 132.88, 132.66, 132.63, 132.48, 132.32, 132.10, 131.11, 128.12, 127.93, 127.82, 127.76, 127.62, 127.57, 127.40, 127.32, 127.28, 127.01, 126.95, 126.93, 126.33, 126.06, 125.84, 125.58, 125.35, 124.28, 123.78, 122.10, 63.35, 47.90, 42.05, 32.41, 29.09 ppm. **ÍČ** (KBr): $\nu = 3058$, 3019, 2926, 2899, 2845, 2618, 2516, 1694, 1652, 1598, 1509, 1467, 1446, 1416, 1374, 1272, 1219, 1093, 949, 899, 863, 818, 800, 746, 719, 477 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁻): pro C₃₄H₂₃O₃S

[M-H]⁻ vypočteno: 511.1368, nalezeno: *m/z*: 511.1408. [α_D^{25}] = -360.3° (*c* = 0.85 v CHCl₃).

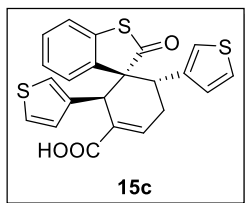
(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(thiofen-2-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'cyklohexan]-3'-en-3'-karboxylová kyselina (15b)



Karboxylová kyselina **15b** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 4,5 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity fáze 10:1 až 1:1), produkt **15b** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 73 %.

R_f = 0.19 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.6 Hz, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (td, *J* = 7.7 Hz, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 205.65, 171.00, 142.33, 141.63, 134.35, 128.21 (2C), 127.98, 127.03, 126.81, 126.33 (2C), 125.73 (2C), 125.33, 124.56, 124.03, 122.30, 53.49, 36.95, 33.18, 29.12 ppm. **ĪČ** (KBr): ν = 3111, 3072, 3007, 2959, 2923, 2854, 2672, 2603, 2513, 1691, 1655, 1586, 1464, 1431, 1410, 1386, 1263, 1216, 1093, 1048, 994, 946, 893, 854, 827, 758, 716, 701, 540 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-): pro C₂₂H₁₅O₃S₃ [M-H]⁻ vypočteno: 423.0183, nalezeno: *m/z*: 423.0220. [α_D^{25}] = -158.0° (*c* = 0.23 v CHCl₃).

(2'*R*,3*R*,6'*S*)-2',6'-Di(thiofen-3-yl)-2-oxo-2*H*-spiro[benzo[*b*]thiofen-3,1'cyklohexan]-3'-en-3'-karboxylová kyselina (15c)

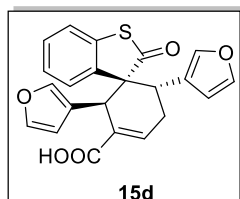


Karboxylová kyselina **15c** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7,0 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity fáze 10:1 až 1:1), produkt **15c** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 71 %.

R_f = 0.13 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.6 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.00 – 6.83 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J'* = 6.5 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 206.38, 171.43, 142.13, 139.98 (2C), 134.18, 127.92 (2C), 127.36 (3C), 127.09, 125.18 (3C), 124.45, 122.51 (3C), 122.15

(2C), 37.07, 31.90 ppm. **IČ** (KBr): ν = 3183, 3087, 2926, 2893, 1712, 1694, 1655, 1592, 1470, 1446, 1410, 1344, 1278, 1245, 1216, 1153, 1120, 1099, 1003, 985, 940, 893, 836, 806, 785, 767, 749, 728, 716, 692, 647, 632, 549 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁻): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ vypočteno: 423.01833, nalezeno: m/z : 423.01880. $[\alpha_D^{25}] = -181.0^\circ$ ($c = 1.24$ v CHCl_3).

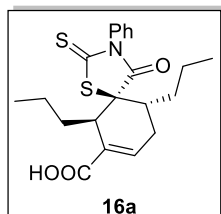
(2'R,3R,6'S)-2',6'-Di(furan-3-yl)-2-oxo-2H-spiro[benzo[b]thiofen-3,1'cyklohexan]-3'-en-3'-karboxylová kyselina (15d)



Karboxylová kyselina **15d** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7,0 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity 10:1 až 1:1), **15d** byla získána jako bílá pevná látka s výtěžkem 56 %.

$R_f = 0.10$ (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí vanilinu). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): $\delta = 7.55 - 7.47$ (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.11 – 6.93 (m, 3H), 6.81 – 6.62 (m, 4H), 5.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J' = 6.4$ Hz, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 1H), 2.86 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): $\delta = 206.04, 171.46, 142.75, 142.41, 141.99, 141.84, 140.04$ (2C), 136.72, 134.47, 128.17, 127.58, 127.53, 124.46, 123.38, 122.35, 109.73 (2C), 62.97, 37.98, 32.24, 31.39 ppm. **IČ** (KBr): ν = 3129, 3058, 3022, 2896, 2618, 2516, 1691, 1652, 1589, 1500, 1470, 1446, 1422, 1269, 1224, 1165, 1102, 1069, 1027, 991, 952, 893, 878, 788, 755, 734, 716, 653, 603, 540 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁻): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ vypočteno: 391.0640, nalezeno: m/z : 391.0663. $[\alpha_D^{25}] = -42.4^\circ$ ($c = 2.18$ v CHCl_3).

(5S, 6R, 10R)-6,10-Dipropyl-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karboxylová kyselina (16a)

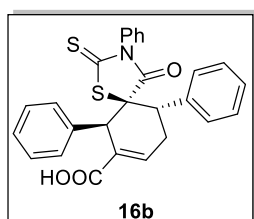


Karboxylová kyselina **16a** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polarity fáze 10:1 až 1:1), produkt **16a** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 60 %.

$R_f = 0.13$ (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): $\delta = 7.50 - 7.45$ (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 3.28 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (ddd, $J = 10.9$ Hz, $J' = 9.3$ Hz, $J'' = 2.1$ Hz, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.58 – 1.29 (m, 5H), 1.13 (ddd, $J = 15.7$ Hz, $J' = 12.1$ Hz, $J'' = 4.6$ Hz, 1H), 1.01 – 0.87 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 173.87, 172.23, 169.76, 141.43, 132.43, 130.43, 129.24 (2C), 129.14, 127.21 (2C), 66.85, 41.58, 39.17, 35.92, 32.96, 30.71, 21.25, 20.06, 14.39, 14.05 ppm. **$\text{I}\check{\text{C}}$** (KBr): ν = 2959, 2932, 2869, 2618, 2507, 1751, 1694, 1595, 1497, 1455, 1416, 1353, 1272, 1192, 1156, 1072, 943, 896, 836, 746, 689, 659, 603 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-): pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M-OH}]^-$ vypočteno: 386.1248, nalezeno: m/z : 386.1445. $[\alpha_D^{25}] = -24.5^\circ$ ($c = 1.60$ v CHCl_3).

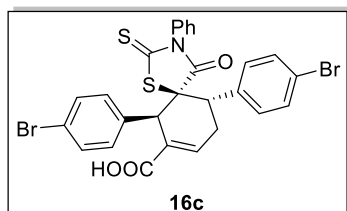
(5*S*, 6*R*, 10*R*)-4-Oxo-3,6,10-trifenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karboxylová kyselina (16b)



Karboxylová kyselina **16b** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polaritý fáze 10:1 až 1:1), produkt **16b** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 55 %.

R_f = 0.10 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 7.43 (dt, $J = 11.8$ Hz, $J' = 5.8$ Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J'' = 7.5$ Hz, 3H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 173.74, 170.85, 168.62, 142.15, 138.19, 136.97, 132.26, 129.49, 129.27, 129.16 (2C), 129.09, 128.68, 128.47, 128.40, 128.35 (2C), 128.27, 128.22, 128.03, 127.05 (2C), 127.01, 65.56, 48.06, 43.49, 31.33 ppm. **$\text{I}\check{\text{C}}$** (KBr): ν = 3058, 3034, 2926, 2615, 2519, 1685, 1595, 1494, 1452, 1413, 1359, 1281, 1236, 1195, 1156, 1108, 1084, 1030, 922, 851, 797, 758, 704, 659, 632, 546 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-): pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M-Ph}]^-$ vypočteno: 394.0572, nalezeno: m/z : 394.1463. $[\alpha_D^{25}] = -12.0^\circ$ ($c = 1.63$ v CHCl_3).

(5*S*, 6*R*, 10*S*)-6,10-Di(4-bromfenyl)-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karboxylová kyselina (16c)

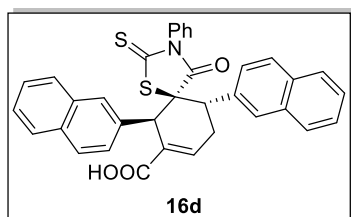


Karboxylová kyselina **16c** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7 d, mobilní fáze: hexan/aceton, gradient polaritý fáze 10:1 až 1:1), produkt **16c** byl získán jako bílá pevná látka s výtěžkem 57 %.

R_f = 0.10 (hexan/aceton, 3:1, vizualizace pomocí UV). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 7.47 (m, 7H), 7.39 – 7.13 (m, 4H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 4.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.46 – 3.27 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 200.42, 173.49, 168.16, 142.41, 137.24, 136.01, 132.18 (2C), 131.72 (3C), 131.61 (3C), 129.49 (3C), 129.48 (3C), 127.05, 122.92, 122.66, 64.97, 47.75, 43.15, 31.44 ppm. **IČ** (KBr): ν = 3055, 2923, 2612, 2358, 1688, 1598, 1491, 1416, 1362, 1269, 1236, 1156, 1096, 961, 587, 824, 749, 692, 629, 600, 477 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-): pro C₂₁H₁₅Br₂NO₃S₂ [M-Ph]⁻ vypočteno: 551.8781, nalezeno: m/z : 551.9676. $[\alpha_D^{25}] = -62.5^\circ$ ($c = 1.27$ v CHCl₃).

(5*S*, 6*R*, 10*S*)-6,10-Di(naftalen-2-yl)-4-oxo-3-fenyl-2-thioxo-1-thia-3-azaspiro[4.5]dec-7-en-7-karboxylová kyselina (16d)



Karboxylová kyselina **16d** byla připravena dle obecného postupu D (doba reakce: 7 d, mobilní fáze: hexan/acetone, gradient polaritý 10:1 až 1:1), **16d** byla získána jako bílá pevná látka s výtěžkem 67 %.

R_f = 0.13 (hexan/acetone, 3:1, vizualizace pomocí UV). **¹H-NMR** (600 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 7.88 – 7.37 (m, 19H), 7.20 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J' = 1.6$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.88 – 3.67 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Chloroform-*d*, 5 °C): δ = 197.98, 175.53, 142.16, 134.68, 134.41, 133.08, 132.95, 132.90, 132.86, 132.77, 132.28, 130.62, 129.56, 129.33, 129.24, 128.92, 128.75, 128.17, 128.05, 127.76, 127.68, 127.21, 126.83, 126.63, 126.52, 126.42, 67.45, 53.50, 47.99, 43.28, 31.76, 31.71, 31.22, 29.69, 29.14 ppm. **IČ** (KBr): ν = 3063, 2926, 2848, 2606, 2516, 1754, 1694, 1592, 1485, 1413, 1362, 1281, 1251, 1204, 1153, 1111, 1072, 1009, 914, 851, 830, 812, 746, 716, 689, 662, 641, 594, 549 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-): pro C₂₉H₂₀NO₃S₂ [M-Ph]⁻ vypočteno: 494.0885, nalezeno: m/z : 494.1798. $[\alpha_D^{25}] = -197.5^\circ$ ($c = 0.41$ v CHCl₃).

5. Závěr

Tato bakalářská práce byla zaměřena na stereoselektivní syntézu nových spirosloučenin obsahující cyklohexenkarboxylový skelet s potencionální biologickou aktivitou. Klíčovým krokem syntézy těchto látek byla spirocyklizace, ve které bylo využito organokatalytické tandemové Michael/Michael/aldolové reakce.

V první části práce byly připraveny výchozí látky pro následnou spirocyklizaci. Pomocí Wittigovy reakce byly připraveny z výchozích komerčně dostupných nasycených aldehydů enaly **11a-j** ve výtěžcích 19-57 %. Dále byl připraven benzothiofenon **2** jako sirný nukleofil ve výtěžku 95 %.

Druhá část práce pojednává o vlastní stereoselektivní syntéze spirosloučenin za použití vhodného sirného heterocyklického nukleofilu (benzothiofenonu **2** či *N*-fenylrhodaninu **13**). K vlastní cyklizaci bylo použito optimalizovaných podmínek na základě předchozích publikovaných prací. Reakce benzothiofenonu **2** s aromatickými heterocyklickými enaly poskytovala spirosloučeniny **12a-d** ve výtěžcích 16-45 % s excelentní diastereoselektivitou (*d.r.* > 1:12) a excelentní enantioselektivitou (*ee* > 98 %). Reakce neposkytovala produkt s enaly, jejichž substituenty ze stérických důvodů bránily vzniku požadované spirosloučenině, s enaly elektronově chudými reakce rovněž neposkytovala produkt. Reakce *N*-fenylrhodaninu **13** s aromatickými či alifatickými enaly poskytovala spirosloučeniny **14a-d** ve výtěžcích 37-71 % s výbornou diastereoselektivitou (*d.r.* > 1:7) a excelentní enantioselektivitou reakce (*ee* > 96 %).

V poslední části práce byly připravené spirocyklické aldehydy pomocí Pinnickovy oxidace převedeny na příslušné karboxylové kyseliny. Bylo připraveno osm spirocyklických karboxylových kyselin **15a-d** a **16a-d** ve výtěžcích 55-75 %. Tyto kyseliny byly testovány na biologickou aktivitu.

6. Seznam literatury

- ¹ Casey, A.F. Medicinal chemistry. Stereochemistry and biological activity New York: Wiley-Interscience. 3rd ed., 1970.
- ² Pasteur, L.; v Richardson, G. M. The foundation of stereochemistry: Memoirs by Pasteur, Van't Hoff, Le Bel and Wislicenus. New York: American Book Co. 1901.
- ³ Červinka, O. *Chem. Listy* **1999**, 93, 294.
- ⁴ Blaschke, G.; Kraft, H. P; Fickentscher, K; Köhler, F. *Drug Res.* **1979**, 29,1640.
- ⁵ Knoche, B.; Blaschke, G *J. Chromatogr.* **1994**, 666, 235.
- ⁶ McCague, R.; Casy, G; Progress in Medicinal Chemistry Synthetic methods for enantiomers of drugs. Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo: Elsevier, **1997**, Chapter 5.
- ⁷ Valente, E.J.; Zubkowski, J.; Eggleston., D.S. *Chirality* **1992**, 4, 494.
- ⁸ Günther, K. *J. Chromatogr.* **1988**, 448, 1130.
- ⁹ Duncan, J. D, *J. Liqu. Chromatogr.* **1990**, 13, 2737.
- ¹⁰ König, W.A.; Ernst, K. *J. Chromatogr.* **1983**, 280, 135.
- ¹¹ Lindner, W.; Leitner, C.; Uray. G. *J. Chromatogr.* **1984**, 316, 605.
- ¹² Viswambharan, B; Gori, D.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 788.
- ¹³ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- ¹⁴ Zab, K.; Kruth, H.; Tschierske, C. *Chem. Commun.* **1996**, 977.
- ¹⁵ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- ¹⁶ Ryoji Noyori Nobel lecture (2001)
- ¹⁷ Hanawa, H.; Hashimoto T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1708.
- ¹⁸ Ebrahim, S.; Wills, M. *Tetrahedron* **1997**, 8, 3163.
- ¹⁹ Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1839.
- ²⁰ Bao, J.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3814.
- ²¹ Kruger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837.
- ²² Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper M. L.; Hoveyda, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1668.
- ²³ Hudlicky, T; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3117.
- ²⁴ Guranda, D. T.; van Langen, L. M.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A.; Svedas, V. K. *Tetrahedron* **2001**, 12, 1645.
- ²⁵ Rios, R. Stereoselective Organocatalysis; Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2013.
- ²⁶ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320.
- ²⁷ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- ²⁸ Tu, Y.; Wang, Z.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806.
- ²⁹ Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288.
- ³⁰ Yang, D.; Yip, Y.; Tang, M.; Wong, M.; Zheng, J.; Cheung, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491.
- ³¹ Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.

-
- ³² List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 8, 819.
- ³³ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ³⁴ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- ³⁵ Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- ³⁶ Kunz, R.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- ³⁷ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.
- ³⁸ Chen, Y.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.
- ³⁹ Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- ⁴⁰ Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.
- ⁴¹ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- ⁴² Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- ⁴³ Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkowicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- ⁴⁴ Rutter, W. J. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.* **1964**, *23*, 1248.
- ⁴⁵ Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- ⁴⁶ Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- ⁴⁷ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- ⁴⁸ Hajos, Z.; Parrish, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- ⁴⁹ List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 8, 819.
- ⁵⁰ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *14*, 3719.
- ⁵¹ Sheehan, J.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- ⁵² Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611.
- ⁵³ Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.
- ⁵⁴ Enders, D.; Niemeier, O.; Raabe, G. *Synlett* **2006**, 2431.
- ⁵⁵ He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418.
- ⁵⁶ Reynolds, N. T.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518.
- ⁵⁷ Starks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.
- ⁵⁸ Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- ⁵⁹ Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohsima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564.
- ⁶⁰ Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.
- ⁶¹ Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518.
- ⁶² Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844.
- ⁶³ Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407.
- ⁶⁴ Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- ⁶⁵ Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.
- ⁶⁶ Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.
- ⁶⁷ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- ⁶⁸ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
- ⁶⁹ Yoon, T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *124*, 466.

- ⁷⁰ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672
- ⁷¹ Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060.
- ⁷² Tamao, K.; Nakamura, H.; Ishii, S.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12469.
- ⁷³ Takahashi, T.; Tsutsui, H.; Tamura, M.; Kitagaki, S.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1604.
- ⁷⁴ Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 249.
- ⁷⁵ Takenaka, K.; Itoh, N.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1483.
- ⁷⁶ Teng, X.; Cefalo, D. R.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10779.
- ⁷⁷ Bencivenni, G.; Wu, L. Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaoli, F.; Song, M. P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200.
- ⁷⁸ Jiang, K.; Jia, Z. J.; Yin, X. A.; Wu, L.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2766.
- ⁷⁹ Gao, Y.; Ren, Q.; Wu, H.; Li, M.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9232.
- ⁸⁰ Alba, A. N. R.; Zea, A.; Valero, G.; Calbet, T.; Font-Bardia, M.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1318.
- ⁸¹ Mistry, S.; Shonberg, J.; Draper-Joyce, Ch. J.; Herenbrink, C. K.; Michino, M.; Shi, L.; Christopoulos, A.; Capuano, B.; Scammells, P. J.; Lane, J. R. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6819.
- ⁸² Murar, C. E.; Thuaud, F.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 18140.
- ⁸³ Dubeya, A.; Rao, S.; Kandulaa, V.; Kumara, P. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 746.
- ⁸⁴ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, *87*, 1318.
- ⁸⁵ Géant, P.; Urban, M.; Remeš, M.; Čisářová, I.; Veselý, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *35*, 7979.
- ⁸⁶ Zhang, Y.; Wang, S.; Wu, S.; Zhu, S.; Dong, G.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C.; Wang, W. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 298.
- ⁸⁷ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem Scand.* **1973**, *27*, 888.
- ⁸⁸ Banerjee, P. S.; Zuniga, E. S.; Ojima, I.; Carrico, I. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4985.
- ⁸⁹ Zhu, Ch.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3494.
- ⁹⁰ Whiting, A.; Hof, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6885.
- ⁹¹ Kong, A.; Han, X.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1339.
- ⁹² Dubey, A.; Kandula, S. R. V.; Kumar, P. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 746.
- ⁹³ Merlic, C. A.; You, Y.; McInnes, D. M.; Zechman, A. L.; Miller, M. M.; Deng, Q. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5199.
- ⁹⁴ Lipshutz, B. H.; Hageman, M.; Fennewald, J. C.; Linstadt, R.; Slack, E.; Voigtritter, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11378.
- ⁹⁵ Kelly, Ch.; Ovian, J.; Cywar, R.; Gosselin, T.; Wiles, R.; Leadbeater, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4255.
- ⁹⁶ Chen, Huoji; Jiang, Huanfeng; Cai, Congbi; Dong, Jia; Fu, Wei *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992.
- ⁹⁷ Wang, T.; Xiang, S.; Qin, Ch.; Ma, J.; Zhang, Li-He; Jiao, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 320.
- ⁹⁸ Sagud, I.; Faraguna, F.; Marinic, Z.; Sindler-Kulyk, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2904.
- ⁹⁹ Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 839.
- ¹⁰⁰ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117.
- ¹⁰¹ Shirakawa, H.; Hiroshi, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4095.